*Postverlagsort Berlin*

# ZEITSCHRIFT
FÜR
# KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKENSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

85. BAND, 1. HEFT
MIT 27 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 10. JANUAR 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinder-
heilk.

*Preis DM 24,80*

# Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

**Springer-Verlag**

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319


## Inhaltsverzeichnis

85. Band — 1. Heft


Seite

Rominger, E., Alfred Nitschke zum Gedächtnis. Mit 1 Textabbildung . . . 1

Schlange, H., Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests. III. Mitteilung: Elektrencephalogramm und „Draw a man-Test" Goodenoughs, „Mann-Zeichen-Test" Zilers. Mit 2 Textabbildungen . . 7

Dominok, G. W., u. H. Kirchmair, Familiäre Häufung von Fehlbildungen der Arhinencephaliegruppe. Mit 4 Textabbildungen . . . . . 19

Dressler, F., u. H. Mellerowicz, Atmung und Kreislauf gesunder Schulkinder bei einer submaximalen ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht. Mit 3 Textabbildungen . . . . . 31

Zöllner, H., Untersuchungen zur Lipidbestimmung im Blutserum nach dem Prinzip der Mikromethode von Swahn . . . . . 50

Tolckmitt, W., Untersuchungen über die proteolytische Aktivität des Magensaftes bei Kindern. Mit 1 Textabbildung. . . . . 57

Becker, I., u. J. Gleiss, Azurgranulierte Lymphocyten in Venen- und Capillarblut kranker Kinder. Mit 2 Textabbildungen . . . . . 66

Schreiter, G., u. U. Mewes, Clearanceuntersuchungen zum Tag- und Nacht-Rhythmus der Nierenfunktion. Mit 1 Textabbildung . . . . . 72

Krug, H., Über Reticulose im Kindesalter. Mit 4 Textabbildungen . . . . . 83

Ehni, L., G. Hildebrandt, G. Hildebrandt-Evers u. H. Bergér, Grundlagen für die oscillographische Diagnostik im Wachstumsalter. Unter besonderer Berücksichtigung der Aortenisthmusstenose. Mit 9 Textabbildungen . . . . . 100


Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

**BEHRINGWERKE AG.**
MARBURG-LAHN
E. v. Behring

# Gamma-Globulin

**Behringwerke**

**Hochgereinigte Antikörperfraktion des menschlichen Serums**

**Prophylaxe und Mitigierung von Infektionskrankheiten durch spezifisch wirkende Antikörper**

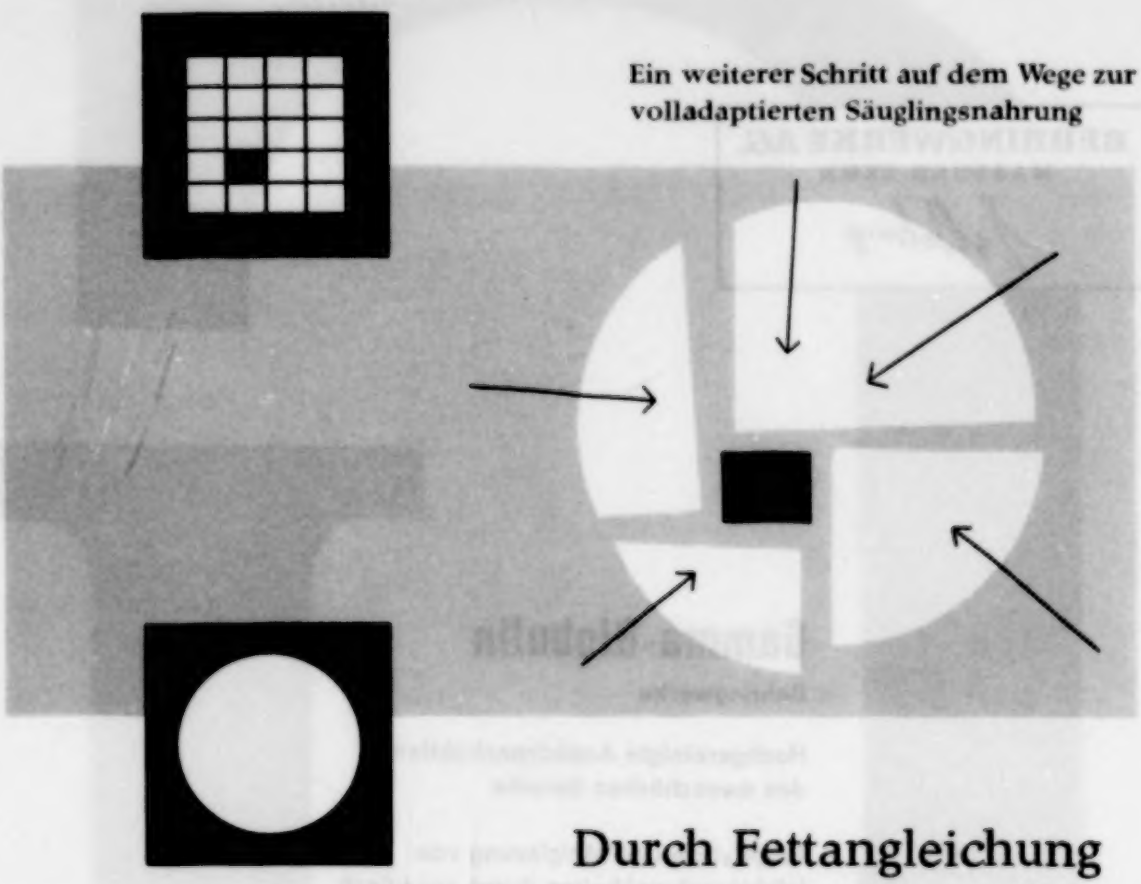
**Handelsformen: Ampullen mit 2 und 5 ml**

HOECHST

FARBWERKE **HOECHST AG** vormals Meister Lucius & Brüning FRANKFURT (M)-HOECHST
Abteilung »Behring-Präparate«

494 19

**Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung**



# Durch Fettangleichung

## bessere Anpassung an die Muttermilch

Während der ersten vier Lebensmonate kann das Frühgeborene nur bis zu 60% und der reife Säugling bis zu 80% des angebotenen Kuhmilchfettes ausnutzen. Das Fett der Frauenmilch wird dagegen schon in der ersten Lebenswoche bis zu 98% ausgewertet. Um zu einer adäquaten Fettretention zu kommen, wird bei der HUMANA-Herstellung der Fettkörper aus vier verschiedenen naturbelassenen Pflanzenölen, reich an ungesättigten Fettsäuren, und einem Teil Süßrahm geformt.
Dieses HUMANA-Fett wird vom Säugling des ersten Trimenons besser resorbiert und ausgenutzt als Kuhmilchfett. Klinisch wird die Fettadaptation durch Verbesserung von Stuhl und Gewichtsansatz meßbar.

**Humana**

**Der Muttermilch getreulich nachgebildet**

| | Kuhmilch | Frauenmilch | HUMANA |
|---|---|---|---|
| ungesättigte Fettsäuren | 40 % | 52 % | 52 % |
| gesättigte Fettsäuren | 60 % | 48 % | 48 % |
| Jodzahl | 38 | 58 | 58 |

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 1—6 (1961)

# Alfred Nitschke zum Gedächtnis

Foto: Bildbericht GÖHNER, Tübingen

A. Nitschke

Am 19. Oktober 1960 fand das Leben eines weithin bekannten Gelehrten, Lehrers und Arztes, des Professors der Kinderheilkunde in Tübingen, ALFRED NITSCHKE, durch eine völlig unerwartete, plötzlich einsetzende, tödliche Krankheit einen jähen Abschluß. Seit Mai dieses Jahres hatte er, der hervorragende akademische Lehrer und Forscher, das höchste Amt der Tübinger Universität inne und verschied mit der ihm vom Senat einstimmig übertragenen Würde als aktiver Rector magnificus in seinem 63. Lebensjahr.

Alfred Nitschke wurde am 1. August 1898 in Freiburg i. Br. geboren. Nach der Reifeprüfung an dem in Süddeutschland recht bekannten Freiburger humanistischen Berthold-Gymnasium und nach beendeter Militärdienstzeit von 1916—1918 widmete er sich dem Studium der Medizin ebenfalls in Freiburg, siedelte aber schon 1922 nach Breslau um, wo er die ersten Anregungen für seine ganze weitere Forschertätigkeit bei seinem damaligen großen Lehrer, dem Entdecker des Pankreasdiabetes, dem Internisten Oskar Minkowski, empfing. Im Jahr 1923 fanden die Amerikaner Banting und Best im Inselgewebe der Bauchspeicheldrüse das wirksame Prinzip des Pankreas, das Insulin, eine Entdeckung, die ohne Minkowskis klinische und experimentelle Arbeiten nicht denkbar ist. In dieser Blütezeit der Minkowskischen Medizinischen Klinik hat Nitschke seine ersten experimentellen Arbeiten an dieser berühmten Forschungsstätte durchgeführt. Er hat sich mit einer ausgezeichneten Dissertation „Über die Wirkungsweise und den Angriffsort des Physostigmins am quergestreiften Muskel des Säugetiers" bei der Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau 1923 den Doktortitel erworben. Die Referenten dieser Arbeit waren Geheimrat Minkowski selbst und Professor E. Frank. Mit dem Diabetes hat sich auch Nitschke zu jener Zeit beschäftigt, wie aus einem Vortrag von ihm in der Nordwestdeutschen Gesellschaft der Inneren Medizin hervorgeht. Sein Hauptinteresse allerdings galt der Wirkung der Mineralstoffe, die sich, wie man damals neu erkannte, am Lebensgeschehen in zweierlei Form beteiligen, einmal in elektrisch aktiver Form als Anionen und Kationen und zum anderen als Bausteine der Körpersubstanz. Die Bedeutung der Mineralstoffe in der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels stellte ein Hauptarbeitsgebiet des Internisten L. Lichtwitz in Altona dar. Er wurde der zweite bedeutende Lehrer Nitschkes, der 1924 zu ihm nach Hamburg-Altona übersiedelte.

Er veröffentlichte in den Jahren 1924—1926 eine Reihe von wichtigen Mineralarbeiten, wie z. B. die über die Zustandsform des Calciums im Serum und die über eine Mikromethode zur Bestimmung der Chloride in Körperflüssigkeiten. Unter der Leitung von Lichtwitz, der damals an seinem bekanntesten Werk: „Die Praxis der Nierenkrankheiten" arbeitete, beschäftigte sich auch sein Schüler Nitschke mit der Nierenfunktion und dem Mechanismus der Harnbereitung. Ausdruck dieser Forschungsperiode sind seine Arbeiten über das Volumen der Eiweißkörper im Serum (1926) und die über den Einfluß der Aminosäuren auf den Wasserwechsel und seine therapeutische Bedeutung (1927). Zwei Umstände waren die Veranlassung dazu, daß der junge, erfolgreiche wissenschaftliche Assistent seine Lebens- und Forschungsrichtung grundlegend und endgültig festlegte, nämlich einmal seine Überzeugung, daß die Stoffwechselprobleme des jungen wachsenden Organismus ein noch neues,

aussichtsreiches Arbeitsgebiet böten und weiter der Umstand, daß der Pädiater C. T. Noeggerath in Freiburg für seine große und bekannte Monographie: „Die Urogenitalerkrankungen des Kindes" einen jungen, mit den modernsten Methoden vertrauten, Mitarbeiter suchte. So kam Nitschke zur Kinderheilkunde und kehrte 1927 in seine Heimat Freiburg i. Br. zurück. Schon im darauffolgenden Jahr (1928) habilitierte er sich mit einer Arbeit über: „Physikalische und chemische Bedingungen der Knochenbildung". Neben seiner Handbucharbeit über die Urogenitalerkrankungen mit seinem dritten Lehrer C. T. Noeggerath hat er seine Mineralarbeiten nunmehr am jungen Kind fortgesetzt, die in einer Arbeit über den Mineralgehalt und das Säure-Basen-Gleichgewicht im Säuglingsserum ihren Niederschlag fanden. In demselben Jahr, nämlich 1929, veröffentlichte er nun die erste Darstellung seiner Entdeckung zweier wirksamer und spezifischer Thymussubstanzen und ihren Einfluß auf den Kalk- und Phosphorgehalt des Kaninchenserums. In einer ganzen Reihe von Arbeiten hat er in der Folgezeit die calciumsenkenden und phosphorsenkenden Substanzen, die er aus lymphatischem Gewebe (Thymus, Milz, Lymphknoten) gewinnen konnte, näher beschrieben. In Zusammenarbeit mit seinen Schülern Hanssler und Kossel hat er, bis in die letzten Jahre an diesem Problem arbeitend, gezeigt, daß diese Wirkstoffe den Hormonen entsprechen und in das Spiel der inkretorischen Organe, insbesondere der Schilddrüse und Nebenschilddrüse, eingreifen. Wenn es auch nicht gelang, diese Wirkstoffe rein darzustellen, so ist es doch bedeutsam, daß neuerdings Kossel, die Forschungen Nitschkes fortsetzend, eine Gruppe von Substanzen, nämlich Metallkomplexverbindungen fand, welche die beschriebenen Extraktwirkungen vollständig zu reproduzieren vermögen. Es besteht die Aussicht, daß die tetanigene Wirkung dieser Stoffe noch weiter aufgeklärt werden kann, was im besonderen für die Pädiatrie von großer Wichtigkeit wäre.

Noch in die Freiburger Zeit fallen Nitschkes Forschungen über die Wirkung des bestrahlten Ergosterins, namentlich die Beeinflußbarkeit der morphologischen Tätigkeitsbilder der Rattenschilddrüse auch bei winterschlafenden Tieren, alles Untersuchungen zur Pathogenese von Rachitis und Tetanie. Im Jahr 1932 erschien dann die monographische Bearbeitung der Urogenitalerkrankungen der Kinder in dem Pfaundler-Schlossmann-Handbuch der Kinderheilkunde aus der Feder von Noeggerath und Nitschke.

Mit seinen Grundumsatzbestimmungen an rachitischen und rachitisch-tetanischen Säuglingen wurde dann die Forschungsarbeiten der Freiburger Periode abgeschlossen. 1933 übernahm Nitschke als Chefarzt die Leitung der Kinderklinik Berlin-Lichtenberg. Im Jahr 1938 folgte er einem Ruf auf das Ordinariat für Kinderheilkunde an der Universität Halle a. d. Saale. Hier gelang ihm bereits 1940 der große Wurf, nämlich die Erst-

beschreibung der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie der Frühgeborenen und der schwächlichen Kinder, die er in dieser Zeitschrift (Z. Kinderheilk. *62*, 200 (1940) und *64*, 404 (1944)) veröffentlichte. Diese großartige klinische Leistung verdient auch heute noch unsere volle Bewunderung. Ein Krankheitsbild, das sicher die Kinderärzte und praktischen Ärzte bisher völlig übersehen hatten, wurde von ihm in klassischer Weise aus dem Wirrwarr frühkindlicher Lungenerkrankungen herausgehoben und klar definiert. Hier zeigte sich die glänzende Beobachtungsgabe Nitschkes, sein anatomisches und röntgenologisches Wissen und sein kritischer Verstand. Zweifellos haben seine drei großen Lehrer, O. Minkowski, L. Lichtwitz und C. T. Noeggerath, jeder in seiner Weise, zur Vollendung der Entwicklung dieses hervorragenden Klinikers beigetragen. Es ist im übrigen bemerkenswert, daß Nitschke der raschen Aufklärung der Entstehung der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie als Folge einer Infektion mit dem Pneumocystis Carinii bis zuletzt kritisch gegenüberstand. Diese Skepsis hat er mit eigenen eingehenden histologischen Untersuchungen und zahlreichen klinischen Beobachtungen belegt, so daß man wohl heute die Pathogenese der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie noch immer als ungeklärt bezeichnen muß.

Während dieser erfolgreichen Forschungsjahre in Halle wurde Nitschke durch die großen Anforderungen, die das Kriegsgeschehen an ihn stellte, mehr und mehr von dieser seiner Haupttätigkeit als Forscher und Lehrer abgezogen. Er war gezwungen bei der zunehmenden Verelendung, die die Hallenser Bevölkerung, besonders die Kinder, ergriffen hatte, sich um die Ernährung und Versorgung der ihm Anvertrauten zu kümmern, was er in vorbildlicher Weise tat. Im Jahre 1946 folgte er einem Ruf an die Universität Mainz, wo er vor neue, schwere Aufgaben gestellt wurde. Zwar war die dortige Kinderklinik im großen und ganzen vor der Zerstörung bewahrt worden, aber die Wiederingangsetzung einer weitgehend aus den Fugen geratenen Fachklinik stellte an ihn hohe Anforderungen. Mit großer Liebe und Sorge nahm er sich der Studenten an, die nach jahrelangem Kriegsdienst und Gefangenschaft wieder in ein geordnetes Leben zurückgeführt werden mußten. Er hatte dafür um so mehr Verständnis, als er nach dem ersten Weltkrieg sich selbst in der gleichen Lage befunden hatte.

Im Jahr 1948 wurde er dann als Nachfolger von Walter Birk nach Tübingen berufen, in die vom Krieg nahezu unberührte Universitätsstadt, in der er nicht nur seine ärztliche, sondern auch seine Forschertätigkeit in vollem Umfang entfalten konnte. Hier hat er nicht nur die alten Themen über den Wirkstoffhaushalt, wie die erwähnten Forschungen mit Kossel zeigen, wieder neu bearbeitet, sondern er hat auch eine große Reihe von neuen Fragestellungen in origineller Betrachtungsweise in Angriff genommen. Hierher gehört zunächst die Corticosteroidtherapie der Tuber-

kulose, die er als einer der wenigen deutschen Tuberkulosesachverständigen trotz mancher anfänglicher Bedenken und Schwierigkeiten einführte. Die günstigen Erfahrungen, die er mit hohen Dosen der Nebennierenrindenhormone bei der tuberkulösen Meningitis gemacht hatte, veranlaßten ihn auch, andere bedrohliche Tuberkuloseformen, namentlich die Miliartuberkulose zusätzlich zu Streptomycin und IHN mit Corticosteroiden zu behandeln, eine Therapie, welche allgemeine Anerkennung fand.

Seit seiner Mainzer Tätigkeit wandte sich Nitschke außerdem Problemen zu, die ihn, wie er einmal schreibt, seit der ersten Vorlesung, die er bei seinem Lehrer Noeggerath gehört hatte, jahrelang beschäftigt hatten. Es handelt sich um die seelische Entwicklung des Kindes. Er überraschte seine Fachgenossen mit einer Arbeit über „Eigenart und Ausdrucksgehalt frühkindlicher Motorik". In diesem Aufsatz grenzt er die Eigenart des frühkindlichen Bewegungsspiels von den tierischen Bewegungsabläufen ab und führt aus, daß die kindlichen Bewegungen sich in ihrem Wesen von den tierischen dadurch unterscheiden, daß sie nicht festgelegt sind und daß sie zunächst ungeformt auftreten, aber prägbar und voll weiterer Möglichkeiten sind. Sie formen sich am Umgang mit der vorgefundenen menschlichen Welt, der Kulturwelt. An der Entwicklung des Lächelns wird gezeigt, daß das junge Kind auf eine bestimmte, von Menschen abhängigen Umwelt treffen muß, um sich voll entfalten zu können. Das kindliche Bewegungsspiel erfährt danach durch die menschliche Umgebung und die Kulturwelt eine besondere, nicht erbbedingte Prägung, insbesondere durch die Eltern. Eine solche Einfügung in die vorgefundene Welt löst — wie A. Peiper, Leipzig, referierend ausführt — den Menschen aus seiner engen, erbbedingten Determiniertheit und gibt ihm in Überlieferung und schöpferischer Freiheit sein eigenes verantwortliches Gepräge.

In zahlreichen weiteren Arbeiten über „Die Bedeutung der Familie für die frühe Kindheit" oder über „Die Hypochondrie im Kindesalter" oder über „Das Bild der Heimwehreaktionen beim jungen Kind" hat Nitschke in origineller Weise die Eigenart jugendlichen Verhaltens aus einer hohen medizinisch-anthropologisch-philosophischen Sicht heraus dargestellt. Auch in diesen Aufsätzen und Vorträgen kommt wiederum die glänzende ärztliche Beobachtungsgabe Nitschkes zum Ausdruck und man erkennt, daß sein Hauptanliegen stets der Mensch, d. h. in seinem besonderen Fall das Kind, ist, um das es ihm geht. In seiner Rektoratsrede schließlich hat Nitschke die Auswirkungen fremder Motorik auf den jugendlichen Menschen und ihrer u. U. schädlichen Wirkung eindrucksvoll geschildert, offenbar in der Absicht, der Behandlung umweltgeschädigter kranker Kinder neue Wege zu weisen. Mit diesen Forschungen seiner letzten Lebenszeit hat Nitschke eines der aktuellsten Probleme

unserer Zeit, nämlich die Entstehung seelischer und körperlicher Störungen beim Kind durch eine nicht-adäquate Umwelt, in ein neues Licht gerückt.

Dieser eigenwillige, hochgelehrte, erfolgreiche Forscher und Arzt wirkte auf manchen Fernerstehenden als strenger, in sich gekehrter, ja unzugänglicher Mann, aber er war es nicht. Im Kreise seiner Familie, seiner Freunde, Assistenten und Kollegen war er gütig, aufgeschlossen und heiter. Der erfolgreiche Wissenschaftler hat sich allerdings das Leben nicht leicht gemacht. Er hat nicht nur an seine Umgebung, sondern auch an sich selbst höchste Anforderungen gestellt. Er war allen schnellgeprägten Begriffen gegenüber äußerst skeptisch und versuchte immer, in eigenen tiefschürfenden, grüblerischen Überlegungen grundsätzliche Fragestellungen herauszuarbeiten und ließ nur gutfundierte Antworten gelten.

In seiner glücklichen Ehe und im Kreise seiner engsten Familie, die aus drei hochbegabten Söhnen besteht, hat er die ideale Umwelt, die er für alle, das Kind im besonderen, forderte, gefunden.

Die deutsche Medizin und namentlich die deutsche Kinderheilkunde hat mit Alfred Nitschke einen ihrer hervorragendsten akademischen Forscher und Lehrer allzu früh verloren, von dem sie noch wertvolle wissenschaftliche Schöpfungen erwarten durfte.

E. Rominger

Freiburg i. Br., im Dezember 1960.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 7—18 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen (Direktor: Prof. Dr. G. Joppich)

# Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests

## III. Mitteilung

## Elektrencephalogramm und „Draw a man-Test" Goodenoughs, „Mann-Zeichen-Test" Zilers

Von

Hildburg Schlange

Mit 2 Textabbildungen

*(Eingegangen am 19. September 1960)*

Das Fehlen krankhafter körperlicher Befunde und anamnestischer Hinweise schließt cerebrale Schädigungen bei auffälligen, d. h. vom altersgemäßen Verhalten abweichenden Kindern nicht aus, wie die Anwendung der Elektrencephalographie (EEG) in den letzten Jahren bewies. Wir sahen uns deshalb veranlaßt, unsere Auswertungsergebnisse einiger psychologischer Tests von cerebral geschädigten Kindern mit denen elektrencephalographisch unauffälliger oder cerebral-labiler Kinder zu vergleichen. Den Mitteilungen I und II, in denen wir den Welttest und den Visual Motor Gestalt Test Benders auswerteten, dürfen wir nun unsere Beobachtungen mit dem „Draw a man-Test" Goodenoughs folgen lassen; eine Vergleichsmöglichkeit bot sich uns dabei mit dem von Ziler standardisierten „Mann-Zeichen-Test" an.

Die Standardisierung beider Tests fußt auf der Feststellung, daß gesunde, normal begabte Kinder mit steigendem Lebensalter menschliche Figuren in zunehmend besserer Form und genauerer Wiedergabe von Einzelheiten zeichnen. Goodenough beobachtete und konnte aus der Literatur referieren (1950), daß zeichnerische Begabung beim „Draw a man-Test" keine wesentliche Rolle spielt. Die Mensch-Zeichnungen von 3593 Kindergarten- und Schulkindern wertete diese Autorin nach einem von ihr aufgestellten Punkteschema aus, verglich die Ergebnisse mit dem Stanford-Binet und veröffentlichte 1926 die Standardisierung des „Draw a man-Tests". In diesem Test können, sobald eine menschliche Figur aus der Kinderzeichnung zu erkennen ist, 51 Punkte gezählt werden, von denen jeweils 4 einem Lebensjahr entsprechen; die Wertung beginnt im Alter von 3 Jahren mit 2 Punkten und geht bis zum vollendeten 13. Jahr mit 42 Punkten. Über 11jährige Kinder zeigten dabei allerdings keinen

geradlinigen Punkteanstieg mehr. Um einen Überblick über den Goodenough-Test zu geben, haben wir die einzelnen Punkte im Anhang zusammengestellt, dürfen aber darauf hinweisen, daß wir auf die genaueren Auswertungsanweisungen wegen ihrer Ausführlichkeit verzichtet haben, daß ihr Studium aber für die Anwendung des Tests erforderlich ist. (In der deutschsprachigen Literatur finden sich ausführlichere Testanweisungen bei SEHRINGER).

Die Zuverlässigkeit des Goodenough-Tests wurde seit seiner Publikation besonders von seiten der Psychologen in einer großen Zahl von Arbeiten[1] immer wieder betont, GOODENOUGH selbst referierte 1950 mehr als 300 Veröffentlichungen über Kinderzeichnungen, von denen sich die Mehrzahl mit ihrem Test befaßte. Allerdings wurde von einigen Autoren auch auf die „Pseudoexaktheit" der Zahlen bei der Bewertung von Kinderzeichnungen hingewiesen (VAN KREVELEN u. MARTENS-WARTENA, BASH u. LAMPL u. a.). Vergleichende Untersuchungen mit dem Goodenough-Test und verschiedenen Intelligenztests (PAPAVASSILIOU, MCELWEE u. a.) zeigten, daß der sog. „Mensch-Zeichen-Quotient", der sich aus der Division des bestimmten Zeichenalters durch das Lebensalter eines Kindes ergibt, im Goodenough-Test durchschnittlich niedriger ist als der Intelligenzquotient. Die Beobachtung veranlaßte COTTE und Mitarbeiter, streng zwischen dem „Zeichenalter" und dem „Intelligenzalter" zu trennen. Es ergibt sich daraus die auch in der Literatur immer wieder betonte Forderung, den Goodenough-Test nicht als einziges Mittel für die Beurteilung der Intelligenz eines Kindes zu gebrauchen. Auch GOODENOUGH selbst betonte dies, konnte jedoch eine Abhängigkeit des Mensch-Zeichen-Quotienten vom Intelligenzquotienten feststellen.

Die Vorteile des Tests liegen in seiner recht einfachen Durchführbarkeit, die lediglich einen DIN A 4-Bogen und einen mittelweichen Bleistift erfordert, sowie den guten Willen des Kindes, sein zeichnerisches Können zu beweisen.

Der klinisch-diagnostische Wert des Tests wurde von GOODENOUGH in ihrem Hauptwerk bereits angedeutet und ist in der Literatur inzwischen häufig bestätigt worden. Geistig retardierte Kinder zeichneten nach den Beobachtungen COLEMANS, MCELWEES, SPOERLS u. a. mehr Details und schlechtere Proportionen; BRILL und HINRICHS fanden bei schlecht angepaßten und verwahrlosten Kindern und Jugendlichen im Goodenough-Test typische Abweichungen, die sie z. T. statistisch sichern konnten; BENDER, BERRIEN, BURTON, ISRAELITE u. a. sahen, daß cerebral geschädigte Kinder (z. T. nach Encephalitis) eine Tendenz zum Simplifizieren in ihren Mensch-Zeichnungen zeigten und Details hervorhoben, die Proportionen dagegen schlecht trafen. Einen Hinweis auf psycho-

[1] Für die freundliche Hilfe beim Literaturstudium möchten wir Frau Diplom-Psychologin Dr. E. DUHM an dieser Stelle unseren Dank sagen.

pathische Störungen gibt nach GOODENOUGH sowie WEIDER u. NOLLER häufig die Zeichnung eines gegengeschlechtlichen Menschen, die Untersuchungen von BAUMGARTEN u. TRAMER bestätigen dies allerdings nicht.

Schwierigkeiten ergaben sich hinsichtlich der Auswertung des Tests, Differenzen von mehr als einem Jahr konnten bei mehrmaligen Bewertungen einer Zeichnung festgestellt werden (MCCARTHY, WILLIAMS) und veranlaßten RUSSEL, seinen Untersuchungen das Mittel aus 4 Verrechnungen zugrunde zu legen.

Um subjektive Bewertungen in seinem „Mann-Zeichen-Test", zu dessen Entwicklung er durch eine kurze Darstellung des Goodenough-Tests durch WOODWORTH angeregt wurde, zu vermeiden, schloß ZILER die Merkmale der „guten Proportion" bis auf die Bewertung des Kopfes aus. Er ersetzte die ausgeklammerten Punkte durch die Bewertung von Details, die er nach über 2000 Auswertungen von Kinderzeichnungen (Kindergarten- und Schulkinder) alterstypisch fand. Seine Bewertungstabelle enthält 52 Punkte; durch die Unterscheidung von Profildarstellung und en face-Zeichnung können bei einer Wertung nur 50 Punkte erreicht werden[1]. Auch bei ZILER beziehen sich 4 Punkte auf ein Lebensjahr, die Berechnung beginnt mit einem Punkt bei 3,3 Jahren. Auch die Zuverlässigkeit des Ziler-Tests sinkt vom 11. Lebensjahr ab und hört mit 14 Jahren auf. Entwickelt wurde der Test von ZILER für Schulreifeprüfungen und zur Beurteilung der Hilfsschulbedürftigkeit, die Standardisierung stützte sich — nach einer Anregung CLOSTERMANNS — auf die Korrelation von Zeichen- und Schulleistung (Lehrerurteil).

Für unsere vergleichenden Untersuchungen werteten wir die Mensch-Zeichnungen von 173 auffälligen Kindern aus, die wegen Erziehungsschwierigkeiten, Sprachstörungen, Enuresis, Enkopresis usw. seit November 1958 in unsere klinische oder poliklinische Behandlung gekommen waren; bei 31 von ihnen bestand ein Schwachsinn leichten oder mittelstarken Grades, der bei 22 Kindern mit pathologischen EEG-Veränderungen vergesellschaftet war. Von den übrigen 138 normal begabten Kindern verfügen wir in 133 Fällen über EEG-Befunde[2]; 71 davon (53,4%) waren im Sinne einer cerebralen Schädigung verändert, meistens bestanden Zeichen für erhöhte Krampfbereitschaft. Zu besseren Vergleichsmöglichkeiten zogen wir die Mensch-Zeichnungen von 28 nicht besonders ausgewählten intern erkrankten Kindern hinzu, die in unserer stationären

[1] In den von CLOSTERMANN herausgegebenen „Mann-Zeichen-Test" ZILERS hat sich leider ein Druckfehler eingeschlichen: Es fehlt in seiner Bewertungstabelle der Punkt 29; nach der zugehörigen Beschreibung dürfte unter ihn aber die plastische Darstellung der Finger gerechnet werden; für unsere Berechnungen setzten wir dies voraus.

[2] Herrn Dr. H. RADTKE und Herrn Dr. SCHÄFER, Universitäts-Nervenklinik Göttingen, danken wir für die Auswertung der EEG.

Behandlung waren; über EEG-Befunde von ihnen verfügen wir nicht. In der Tabelle 1 stellen wir die Altersverteilung der insgesamt 201 Kinder auf. Da wir keine Unterschiede in den Zeichnungen auffälliger cerebral nicht geschädigter bzw. intern erkrankter Kinder fanden, zählten wir

Tabelle 1. *Übersicht über die mit den Zeichentests untersuchten Kinder*

| Alter (Jahre) | Gruppe I* Intern erkrankte und auffällige Kinder, normal begabt ohne EEG, EEG ∅ | | Gruppe II Auffällige Kinder, normal begabt, EEG + | | Gruppe III geistig zurückgebliebene Kinder EEG ∅ | | Gruppe IV EEG + | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ |
| 3 | 1 | | | | | | | |
| 4 | 1 | 1 | | | | | | |
| 5 | 3 | 3 | 5 | 8 | | | | |
| 6 | 5 | 3 | 6 | 5 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 7 | 4 | 1 | 4 | 9 | | 2 | 1 | 3 |
| 8 | 7 | 10 | 1 | 3 | 1 | | 1 | 3 |
| 9 | 5 | 8 | 7 | 7 | 2 | | 2 | |
| 10 | 7 | 8 | 2 | 5 | | | 1 | 1 |
| 11 | 1 | 7 | 2 | 1 | 1 | | | 1 |
| 12 | 4 | 5 | | 1 | | | 1 | 1 |
| 13 | 1 | 8 | 2 | 1 | 1 | | 2 | 1 |
| 14 | 3 | 2 | | 1 | | | | 1 |
| 15 | 1 | | | 1 | | | | |
| Gesamt | 43 | 56 | 29 | 42 | 6 | 3 | 10 | 12 |
| | 99 | | 71 | | 9 | | 22 | |

* Für die Unterscheidung zwischen „normal begabt" und „geistig zurückgeblieben" wählten wir den Intelligenzquotienten von 90 als Grenze. EEG ∅ = EEG o. B. oder cerebrale Labilität, EEG + = im EEG Zeichen für eine cerebrale Schädigung.

diese in eine Gruppe, in die wir auch die 9 auffälligen Kinder ohne EEG-Befund aufnahmen; durch sie würde der Vergleich mit den hirngeschädigten, normal begabten, auffälligen Kindern eher zu deren Gunsten ausfallen, wie die Auswertung der Tests zeigen wird.

Unter möglichst gleichartigen Untersuchungsbedingungen wurden alle Untersuchungen von der Verfasserin im gleichen störungsfreien Raum durchgeführt. Der Zeichnung von Baum und menschlicher Figur folgte der Bender-Test, anschließend die Intelligenzprüfung nach KRAMER oder BÜHLER-HETZER, oder bei über 6jährigen mit dem Hamburg-Wechsler-Test für Kinder oder Erwachsene.

Wir legten den Kindern für den MenschZeichentest einen DIN A 4-Bogen vor, wiesen sie mit einem „nun zeichne einen Menschen, so gut wie du nur kannst" an und gingen auf Fragen nur mit „wie du denkst" ein. Einen Radiergummi gaben wir nicht, begrenzten auch die Zeit nicht.

Für unsere statistischen Berechnungen verwendeten wir die von MARTINI angegebene Formel $\mu_D = \pm \sqrt{\frac{\Sigma Z\, d^2_1}{n_1 \cdot (n_1 - 1)} + \frac{\Sigma Z\, d^2_2}{n_2 \cdot (n_2 - 1)}}$, mit der der mittleren Fehler

der Differenz zweier Reihen errechnet werden kann. Der 3fache mittlere Fehler weist eine statistische Sicherung von 99,73% auf.

Nach einer Vorübung an Hand der von Goodenough in ihrem Hauptwerk zu diesem Zweck ausgewählten Figuren werteten wir die Zeichnungen unserer 201 Kinder je 2mal aus, ohne sie nach Alter und Krankheit sortiert und ohne die Namen darauf sichtbar vermerkt zu haben. In der gleichen Weise gingen wir bei der Auswertung nach Ziler vor. Wir wählten diese Methode, um eine subjektive Bewertung möglichst weitgehend zu vermeiden. Ein Teil der Zeichnungen war uns von ihrer

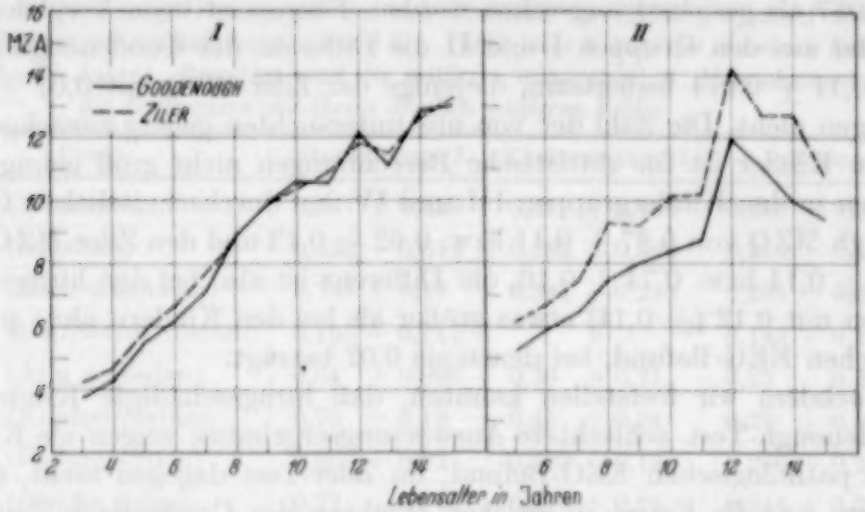



Abb. 1. Mittelwerte der Mensch-Zeichenalter (MZA). (Kindergruppe *I* u. *II*)

Entstehung her noch bekannt, da es sich aber um 200 Zeichnungen aus einem Zeitraum von 2 Jahren handelte, waren wir in den meisten Fällen nicht mehr sicher, welche unserer Patienten die zugehörigen Künstler waren. Das Mittel aus den jeweils 2 Bewertungen legten wir in dieser Mitteilung unseren statistischen Berechnungen zugrunde. Die Unterschiede in der Bewertung nach Goodenough betrugen 0—5 Punkte, im Mittel 1,9 Punkte, in der Bewertung nach Ziler 0—3, im Mittel 0,9 Punkte. 64 Zeichnungen stellten Mädchen oder Frauen dar, für sie änderten wir die Punkte 47—49 von Ziler ab und bewerteten bei 47 (Hose) einen nicht transparenten Rock mit Einzelheiten, bei 48 (Rock) eine nicht transparente Bluse/Jacke mit Einzelheiten und bei 49 (Kragen) den gut ausgezeichneten Halsteil eines Bekleidungsstückes.

In der Beschreibung unserer Auswertungsergebnisse des Goodenough- und des Ziler-Tests geben wir zunächst in der Abb. 1 die Mittelwerte der Mensch-Zeichenalter, bezogen auf die Lebensalter der normal begabten Kinder ohne (Teil I der Abb. 1) und mit (Teil II) pathologischem EEG-Befund.

Die Abb. 1 zeigt, daß die Goodenough- und Ziler-Werte bei den Kindern der Gruppe I im Durchschnitt um 3,6 Monate differierten, die größten Differenzen finden wir dabei unter den 3—7jährigen, in keinem Lebensalter betrugen sie aber mehr als 7,2 Monate. Im Gegensatz dazu finden wir bei den hirngeschädigten Kindern der Gruppe II eine durchschnittliche Abweichung von 15,9 Zeichenaltermonaten zugunsten der Ziler-Werte. Die Berechnung des durchschnittlichen Mensch-Zeichen-

Quotienten (MZQ) ergibt für alle Kinder der Gruppe I bei der Goodenough-Auswertung einen MZQ von 0,98 ± 0,148, bei der Ziler-Wertung einen MZQ von 1,00 ± 0,158, die Differenz beider MZQ beträgt 0,02, ihr 3facher mittlerer Fehler ± 0,067, sie ist also statistisch nicht bedeutsam. Bei den Kindern der Gruppe II dagegen beträgt der durchschnittliche Goodenough-MZQ 0,87 ± 0,16, der Ziler-MZQ aber 1,01 ± 0,18, die Differenz ist 0,14 und kann mit einem 3fachen mittleren Fehler von ± 0,087 als gesichert angesehen werden. Ebenso ist beim Vergleich der Kinder aus den Gruppen I und II die Differenz der Goodenough-MZQ mit 0,11 ± 0,074 bedeutsam, diejenige der Ziler-MZQ mit 0,01 ± 0,08 dagegen nicht. Die Zahl der von uns untersuchten geistig zurückgebliebenen Kinder ist für statistische Berechnungen nicht groß genug; wir fanden in den Kindergruppen III und IV den durchschnittlichen Goodenough-MZQ von 0,67 ± 0,11 bzw. 0,62 ± 0,13 und den Ziler-MZQ von 0,74 ± 0,14 bzw. 0,74 ± 0,16, die Differenz ist also bei den hirngeschädigten mit 0,12 (± 0,14) etwas größer als bei den Kindern ohne pathologischen EEG-Befund, bei denen sie 0,07 beträgt.

Nachdem wir feststellen konnten, daß hirngeschädigte Kinder im Goodenough-Test schlechtere Auswertungsergebnisse zeigen als Kinder ohne pathologischen EEG-Befund, im Ziler-Test dagegen nicht, interessierte uns die Frage, in welchen Punkten des Goodenough-Tests sie schlechtere Ergebnisse aufweisen.

Bei der statistischen Berechnung der einzelnen Goodenough-Punkte ergaben sich für uns darin Schwierigkeiten, daß die Zahl der von uns untersuchten Kinder innerhalb der einzelnen Lebensalter und innerhalb der Gruppen I (ohne pathologischen EEG-Befund) und II (mit pathologischen EEG-Befund) recht unterschiedlich waren. Wollten wir aber statistisch vergleichbare Werte gewinnen, so mußten wir aus beiden Gruppen möglichst viele Kinder für die Berechnung heranziehen. Da im Goodenough-Test jedoch durchschnittlich pro Lebensjahr 4 Punkte mehr zu erwarten sind, wäre ein Vergleich mit Prozentzahlen bei den von uns untersuchten Kindern fehlerhaft, weil in der Gruppe I weniger jüngere Kinder enthalten sind, in der Gruppe II dagegen weniger ältere. Wir berechneten darum in jeder Gruppe den durchschnittlichen Anteil der Kinder jeden Lebensalters an einem Punkt, addierten diese Zahlen, dividierten die Summe durch die Zahl der Lebensalter, in denen der Punkt in beiden Kindergruppen beobachtet wurde, und zwar innerhalb der Lebensalter von 5—11 Jahren, und werteten schließlich diese Mittelwerte aus Gruppe I und II statistisch aus.

Diejenigen Punkte, bei denen sich mit dieser Berechnungsmethode für die normal begabten Kinder ohne pathologischen EEG-Befund gegen über den normal begabten hirngeschädigten höhere Durchschnittswerte innerhalb der Lebensjahre 5—11 statistisch sichern ließen, führen wir in der Tabelle 2 auf; wir haben ihnen die mittlere quadratische Abweichung und die jeweilige Differenz mit ihrem 3fachen mittleren Fehler beigegeben.

Nach den in der Tabelle 2 zusammengestellten Punktauswertungen im Goodenough-Test können wir also in Übereinstimmung mit den Lite-

raturangaben sagen, daß normal begabte cerebral geschädigte Kinder Proportionen und Körperumrisse der menschlichen Figur schlechter zeichnerisch wiedergeben als normal begabte Kinder ohne pathologischen EEG-Befund, auch sind ihre Linienführungen weniger sicher, sie neigen zu Verzitterungen, Überschneidungen oder Unterbrechungen, wie wir häufig feststellen konnten. Eingeklammert haben wir in der Tabelle 2

Tabelle 2. *Goodenough-Punkte, für die sich innerhalb der Kindergruppen I und II eine Differenz sichern ließ, berechnet auf den Anteil jedes Kindes der einzelnen Lebensalter (5—11 Jahre). Beigefügt sind die mittleren quadratischen Abweichungen und die Differenzen mit ihrem 3fachen mittleren Fehler*

| Punkt | Kindergruppe I | Kindergruppe II | Differenz |
|---|---|---|---|
| 4c (Schultern) | 0,527 ± 0,429 | 0,279 ± 0,406 | 0,248 ± 0,210 |
| 6b (Halslinie) | 0,453 ± 0,514 | 0,202 ± 0,382 | 0,215 ± 0,139 |
| [8a (Haar erkennbar) | 0,787 ± 0,17 | 0,562 ± 0,215 | 0,261 ± 0,231] |
| 9c (komplettes Kostüm) | 0,165 ± 0,117 | 0 | 0,165 ± 0,148 |
| 11a (Arm gegliedert) | 0,64 ± 0,093 | 0,39 ± 0,21 | 0,25 ± 0,246 |
| 12a (Kopfproportion) | 0,75 ± 0,19 | 0,46 ± 0,24 | 0,29 ± 0,24 |
| 12d (Fußproportion) | 0,609 ± 0,22 | 0,323 ± 0,19 | 0,286 ± 0,23 |
| 14a (Striche sicher) | 0,72 ± 0,17 | 0,476 ± 0,24 | 0,244 ± 0,228 |
| 14c (Kopfumriß) | 0,39 ± 0,23 | 0,071 ± 0,073 | 0,319 ± 0,262 |
| 14d (Rumpfumriß) | 0,476 ± 0,25 | 0,202 ± 0,085 | 0,274 ± 0,264 |
| 14e (Arm-Beinumriß) | 0,193 ± 0,065 | 0 | (0,193 ± 0,195) |
| 17a (Stirn und Kinn) | 0,59 ± 0,22 | 0,35 ± 0,23 | 0,24 ± 0,24 |

den Punkt 8a (Haare), weil wir 5,4 %mehr Mädchen unter den Kindern der Gruppe I hatten, und die häufigere Zeichnung von Haaren durch Mädchen aus der Literatur bekannt ist und auch von uns gefunden werden konnte (Gruppe I: in 88,4% aller Mädchen: 78,5% aller Knaben; Gruppe II: in 68% : 58%). Im Gegensatz dazu sollen die Knaben häufiger Ohren darstellen, auch das konnten wir bestätigen (Gruppe I: 18,6% : 44,6%; Gruppe II: 35,8% : 55,9%). Bessere Durchschnittswerte, die jedoch statistisch nicht gesichert werden konnten, erzielten die Kinder der Gruppe II in den Punkten 13: Ferse und Absatz, 15a: Ohren angedeutet, 16a: Brauen oder Wimpern. Alle anderen Punkte entsprachen sich in der vergleichenden Auswertung annähernd. Mit Ausnahme der oben angeführten Punkte, soweit sie in der Wertungstabelle Zilers enthalten sind, fanden wir auch beim Vergleich der Kindergruppen I und II mit der Ziler-Wertung innerhalb einzelner Punkte nur geringe Unterschiede. Der aus der Standardisierung beider Tests bekannten Zunahme differenzierterer Punkte mit zunehmendem Lebensalter, die für verschiedene Altersklassen typisch gefunden wurden, entsprachen unsere Beobachtungen bei

den Kindern der Gruppe I. Dagegen fanden auch wir — wie es in der Literatur verschiedentlich beschrieben wurde — eine diffusere Punkteverteilung bei den Kindern verschiedener Lebensalter in der Gruppe der hirngeschädigten Kinder, d. h. daß wir öfter Punkte verzeichnen konnten, die in bezug auf das Lebensalter noch nicht erwartet wurden, zu erwartende aber nicht gezeichnet wurden.

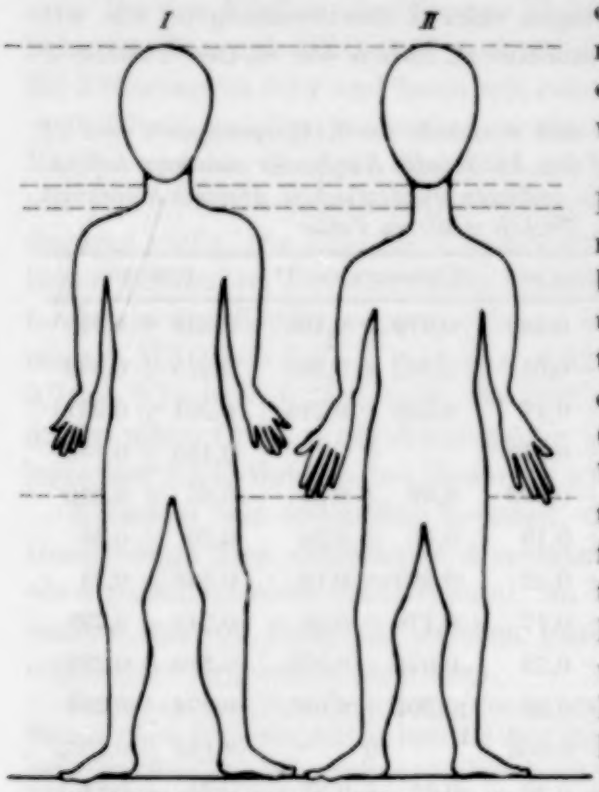



Abb. 2. Schematisierte Darstellung der durchschnittlichen Körperproportionen aus den Mensch-Zeichnungen 6—10jähriger Kinder der Gruppen *I* und *II* (Rumpflänge mit 5 cm festgelegt; nach Längenmaßen von Kopf, Hals, Rumpf, Armen, Händen, Beinen, Füßen

Die in der Abb. 1 dargestellten Differenzen in den Wertungen nach GOODENOUGH und ZILER bei den normal begabten Kindern unter 8 Jahren ohne krankhaften EEG-Befund möchten wir darauf zurückführen, daß wir im Goodenough-Test eine strenge Wertung aller Punkte durchführten, um dem von ZILER angeführten Argument des „qualitativen und zwar aesthetischen Elementes" im Goodenough-Test, wie er das Merkmal der guten Proportion nennt, nach Möglichkeit Rechnung zu tragen. Vielleicht werteten wir etwas zu streng, denn die Goodenough-Kurve ist im Gegensatz zur Ziler-Kurve weniger geradlinig, entspricht jedoch noch den Lebensaltern in Jahren. Die Zeichnungen über 8jähriger der Gruppe I waren nach unserem Dafürhalten leichter nach GOODENOUGH zu bewerten als diejenigen jüngerer Kinder.

Um demonstrieren zu können, daß die Menschzeichnungen normal begabter hirngeschädigter Kinder tatsächlich schlechtere Proportionen aufweisen, als diejenigen unserer Kinder ohne pathologischen EEG-Befund, haben wir die größte Länge von Kopf, Hals, Rumpf, Armen, Händen, Beinen und Füßen eines jeden gezeichneten Menschen ausgemessen und die Proportionen berechnet. Schwierigkeiten ergaben sich dann, wenn weibliche Figuren mit nicht transparenten Röcken gezeichnet waren, und die Länge von Rumpf und Beinen nicht sicher festgestellt werden konnte. Wir haben die Messung dann dort festgelegt, wo nach der Zeichnung der Treffpunkt der Beine mit dem Rumpf vermutet werden konnte. Die Mittelwerte der Proportionen für jeden Körperteil aus den Zeichnungen

6—10jähriger Kinder der Gruppen I und II stellten wir zusammen und haben sie in der Abb. 2 in 2 schematisierten Zeichnungen festgelegt, wobei wir den Rumpf für beide Kindergruppen mit 5 cm Länge berechneten.

In der Abb. 2 sind Kopf und Füße in den Zeichnungen beider Kindergruppen annähernd gleich lang, obwohl wir in der Tabelle 2 Unterschiede für diese Proportionen sichern konnten; das dürfen wir damit erklären,

Tabelle 3. *Intelligenzquotienten (IQ) und Differenz IQ-Mensch-Zeichenquotienten (MZQ) beider Wertungen. Mittelwerte für alle Kinder der einzelnen Gruppen und 3fache mittlere Fehler*

| | Gruppe I | Gruppe II | Gruppe III | Gruppe IV |
|---|---|---|---|---|
| IQ | 1,15±0,10 | 1,09±0,15 | 0,80±0,08 | 0,73±0,10 |
| IQ-Differenz | 0,06±0,05 | | | |
| IQ-MZQ (Goodenough) | 0,17±0,06 | 0,22±0,07 | 0,13* | 0,11±0,11 |
| IQ-MZQ (Ziler) | 0,15±0,59 | 0,08±0,08 | 0,06* | —0,01* |

* Nicht gesichert.

daß wir bei den Kindern der Gruppe II häufig starke Abweichungen nach oben oder nach unten von den durchschnittlichen Kopf- und Fußlängen fanden, diese Abweichungen waren bei den Kindern der Gruppe I nie so stark ausgeprägt. Die Proportionsunterschiede, die sich aus den einzelnen Maßen ergaben, konnten wir statistisch nicht sichern, es bedürfte bei den sehr unterschiedlichen Zahlen für diesen Vergleich einer größeren Zahl von Zeichnungen; die einzelnen Proportionsdifferenzen hielten nur ihren einfachen, z.T. auch schon ihren zweifachen mittleren Fehlern stand. In den Zeichnungen geistig zurückgebliebener Kinder (Gruppe III und IV) fanden wir ebenfalls schlechte Proportionen: oft zu große Köpfe, viel zu lange Hälse, sehr große Hände, extrem lange oder kurze Beine und große Füße, am ausgeprägtesten waren diese Merkmale bei den Kindern der Gruppe IV.

Da aus der Literatur bekannt ist, daß Mädchen im Gegensatz zu Knaben häufig sehr kleine Füße zeichnen, verglichen wir Bein-Fußproportionen für Mädchen und Knaben gesondert und fanden auch bei unseren Kindern in den Zeichnungen der Kindergruppe I für alle Mädchen im Durchschnitt die Zahl 6,16, für alle Knaben die Zahl 3,98, in der Kindergruppe II die Zahlen 4,99 (Mädchen) und 4,42 (Knaben), die Unterschiede in der Fußlänge waren also in den Zeichnungen der hirngeschädigten Kinder sehr viel weniger stark ausgeprägt.

Gegengeschlechtliche Darstellungen fanden wir bei den Kindern der Gruppe I in 15,1%, bei denen der Gruppe II in 17%, in beiden Gruppen bei Mädchen häufiger als bei Knaben.

Schließlich zeigen wir noch den Vergleich der Mensch-Zeichenquotienten beider Wertungen mit den Intelligenzquotienten in der Tabelle 3 auf.

Die durchschnittlichen Intelligenzquotienten waren, entsprechend den Literaturangaben, bei allen unseren Kindern höher als die Goodenough-Zeichenquotienten, die Unterschiede ließen sich für die Kindergruppen I, II und IV statistisch sichern. Während die Kinder der Gruppe I eine annähernd gleichgroße Differenz von IQ und Goodenough- bzw. Ziler-MZQ zeigen, ist die Differenz IQ: Ziler-MZQ bei den Kindern der Gruppen II und III bedeutend geringer und in der Gruppe IV sogar aufgehoben. Wenn wir voraussetzen, daß eine Abhängigkeit des MZQ vom IQ besteht, wie es GOODENOUGH feststellte, dürfte die geringere Differenz von IQ und Ziler-MZQ bei den hirngeschädigten Kindern, deren IQ eindeutig niedriger ist, bedeuten, daß diese Kinder mehr Details zeichnen, dem der Ziler-Test wertet vorwiegend Details.

Beim Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse mit den Literaturangaben über den „Draw a man-Test" GOODENOUGHS dürfen wir feststellen, daß auch unsere normal begabten cerebral geschädigten Kinder gegenüber den normal begabten Kindern ohne pathologischen EEG-Befund schlechtere Proportionen und Körperumrisse zeichneten; die Differenzen für mehrere der entsprechenden Wertungspunkte von GOODENOUGH in den Zeichnungen der beiden Kindergruppen konnten wir statistisch sichern. Für die Prüfung der Detailzeichnungen unserer Kinder bot sich uns zu vergleichenden Untersuchungen der „Mann-Zeichen-Test" von ZILER an, der vorwiegend auf die Wertung von Details gerichtet ist. Der Vergleich unserer Auswertungsergebnisse beider Tests und ein gesonderter Vergleich beider Testergebnisse mit den Intelligenzquotienten ermöglichte uns die statistische Sicherung der von vielen Autoren gemachten Feststellung, daß von den cerebral geschädigten Kindern mehr Details gezeichnet werden. Bindende Aussagen über das Verhalten geistig zurückgebliebener Kinder im Mensch-Zeichentest können wir unserer kleinen Zahlen wegen nicht machen; die von ihnen gewonnenen Testergebnisse scheinen aber darauf hinzuweisen, daß sich auch in ihren Zeichnungen typische Punkte bei cerebralen Schädigungen finden lassen.

Für die klinische Diagnostik halten wir auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse den Goodenough-Test für gut geeignet, besser noch bewährte sich die kombinierte Auswertung der Zeichnungen menschlicher Figuren nach GOODENOUGH *und* ZILER, während der Ziler-Test allein nicht genügte.

## Zusammenfassung

Vergleichende statistische Untersuchungen mit dem „Draw a man-Test" GOODENOUGHS und dem „Mann-Zeichen-Test" ZILERS bei 201 Kindern, von denen in 164 Fällen elektrencephalographische Befunde vorliegen, zeigten signifikante Unterschiede in den Zeichnungen menschlicher Figuren von Kindern ohne pathologische EEG-Befunde gegenüber Kindern mit elektrencephalographisch nachweisbarer Hirnschädigung. Die

kombinierte Anwendung beider Tests in der klinischen Diagnostik kann deshalb empfohlen werden.

## Anhang. Goodenough-Test, Auswertungspunkte

A. 1 Ungesteuertes Gekritzel
2 Unreife geometrische Formen

B. 1 Kopf vorhanden
2 Beine vorhanden
3 Arme vorhanden
4a Rumpf vorhanden
4b Rumpflänge größer als Rumpfbreite
4c Schultern erkennbar
5a Arme und Beine berühren den Rumpf
5b Beine berühren den Rumpf, Arme berühren ihn an richtiger Stelle
6a Hals vorhanden
6b Halsumrißlinien setzen Kopf- oder Rumpfumrißlinien oder beide fort
7a Augen vorhanden
7b Nase vorhanden
7c Mund vorhanden
7d Nase und Mund in 2 Dimensionen, 2 Lippen vorhanden
7e Nasenlöcher angedeutet
8a Haare vorhanden
8b Haare vollständiger als nur Umrandung des Kopfes und nicht durchsichtig. Zeichnung besser als Gekritzel
9a Kleidung vorhanden
9b 2 nicht durchsichtige Kleidungsstücke vorhanden
9c vollständige, nicht durchsichtige Kleidung, wenn Ärmel und Hosenbeine dargestellt sind
9d 4 oder mehr vollständige Kleidungsstücke vorhanden
9e Vollständige Kleidung ohne Mißverhältnisse
10a Finger vorhanden
10b Richtige Fingerzahl
10c Finger in 2 Dimensionen, Länge größer als Breite, Winkel zwischen ihnen nicht größer als 180°.
10d Gegenstellung des Daumens
10e Hand besonders von Fingern oder Arm abgesetzt
11a Armgelenke vorhanden — Ellenbogen, Schulter oder beide
11b Beingelenke vorhanden — Knie, Hüfte oder beide
12a Kopf im richtigen Verhältnis, weniger als $\frac{1}{2}$, mehr als $\frac{1}{10}$ des Rumpfes
12b Arme im richtigen Verhältnis, länger als Rumpf
12c Beine im richtigen Verhältnis, länger als Rumpf, nicht über 2mal mehr
12d Füße im richtigen Verhältnis, Länge größer als Höhe, nicht mehr als $\frac{1}{4}$, nicht weniger als $\frac{1}{10}$ der Beine
12e Arme und Beine in 2 Dimensionen
13 Ferse oder Absatz vorhanden
14a Motorische Koordinierung: A. Linien klar, ohne Überkreuzung oder Unterbrechung
14b B. Alle Linien gut getroffen mit korrekten Berührungspunkten
14c Kopfumrißlinien ohne Irregularitäten
14d Rumpfumrißlinien wie bei Kopf
14e Arm- und Beinumrißlinien korrekt, ohne Verengerung an den Treffpunkten mit dem Körper
14f Symmetrische Merkmale in jeder Hinsicht. Augen, Nase, Mund in 2 Dimensionen mit richtigem Abstand. Im Profil gute Proportion
15a Ohren vorhanden
15b Ohren in richtiger Position und Proportion
16a Augendetails: Brauen oder Wimpern vorhanden
16b Pupillen vorhanden
16c Augen breiter als hoch
16d In Profilzeichnungen geradeaus gerichteter Blick
17a Kinn und Stirn dargestellt
17b Kinn modelliert
18a Ganzes Körperprofil mit höchstens einem Fehler
18b Einwandfreie Profilzeichnung

## Literatur

Bash, K. W., u. E. Lampl: Z. Kinderpsychiat. **17**, 174 (1951).
Baumgarten, F., u. M. Tramer: Z. Kinderpsychiat. **9**, 161 (1943).
Brill, M.: zit. von W. Sehringer.
Bender, L.: zit. von F. L. Goodenough.
Berrien, F. K.: zit. von F. L. Goodenough.
Burton, A., u. R. Tueller: zit. von F. L. Goodenough.
Clostermann, G.: In: H. Ziler
Coleman, J. M., I. Iscoe and M. Brodsky: Pediatrics **24**, 275 (1959).
Cotte, S., G. Roux et M. A. Aureille: zit. von W. Sehringer.
Goodenough, F. L.: Measurement of Inteligence by Drawings. Chicago and New York: World Book Comp. 1926.
— and D. B. Harris: Psychol. Bull. **47**, 369 (1950).
Hinrichs, W. E.: zit. von F. L. Goodenough u. W. Sehringer.
Israelite, J.: zit. von F. L. Goodenough.
Krevelen, D. A. van, u. J. G. Martens-Wartena: Schweiz. Z. Psychol. **14**, 106 (1955).
Martini, P.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. 3. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
McCarthy, D.: zit. von F. L. Goodenough u. W. Sehringer.
McElwee, E. W.: zit. von F. L. Goodenough.
Papavassiliou, I.: Z. Kinderpsychiat. **16**, 129 (1949/50).
Russel, R. W.: zit. von F. L. Goodenough u. W. Sehringer.
Schachter, M., u. S. Cotte: In Die Tests in der klinischen Psychologie, 2. Halbband. Zürich: Rascher 1955.
Sehringer, W.: Psychol. Forsch. **25**, 155 (1957).
Spoerl, D. T.: zit. von F. L. Goodenough.
Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Bern: Huber 1956.
Weider, A., and P. Noller: J. clin. Psychol. **9**, 20 (1953).
Williams, J. H.: zit. von F. L. Goodenough u. W. Sehringer.
Ziler, H.: Der Mann-Zeichen-Test. Münster: Aschendorffsche Verlagsbuchhandlung 1958.

Dr. Hildburg Schlange, Universitäts-Kinderklinik, Göttingen, Kirchweg 38

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 19—30 (1961)

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut des Hufeland-Krankenhauses (Direktor: Prosektor Dr. med. G. Bauke) und dem Hufeland-Kinderkrankenhaus (Direktor: Prof. Dr. med. H. Kirchmair) Berlin-Buch

# Familiäre Häufung von Fehlbildungen der Arhinencephaliegruppe*

Von

Gottfried W. Dominok und Heinrich Kirchmair

Mit 4 Textabbildungen

*(Eingegangen am 13. September 1960)*

Fehlbildungen durch mangelhafte Entwicklung des Rhinencephalon, die durch einen ungenügenden Verschluß der gesamten Neuralplatte oder einzelner ihrer Abschnitte entstehen, werden nicht gerade häufig beobachtet. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß bei den leichtesten Fällen einer arhinencephalen Fehlbildung der äußere Habitus normal sein kann und daß daher zweifellos eine gewisse Anzahl von Fällen, falls nicht der Zufall zu einer Entdeckung führt, unbeobachtet bleiben wird. Wenn nun aber die deutliche Ausprägung einer Arhinencephalie oder aber einer Cyclopie schon zu den seltenen Fehlbildungen gehört, so besitzen wir nur wenige Einzelbeobachtungen über das gehäufte Auftreten solcher Anlagestörungen des Zentralnervensystems innerhalb einer Familie. So berichtete Klopstock (1921) über familiäres Vorkommen von Cyclopie und Arhinencephalie bei 2 Geschwistern. Weitere Beobachtungen von je 2 Zwillingspaaren verschiedener Mütter mit jeweils einer Cyclopie liegen dann bereits etwa 100 Jahre zurück. Bei einer derartigen Seltenheit mag es gerechtfertigt sein, hier über 3 entsprechende Fehlbildungen bei allen 3 Kindern eines Elternpaares zu berichten.

**Fall 1.** Das 1. Kind (Abb. 1), ein Mädchen mit einem Geburtsgewicht von 3500 g und einer Länge von 54 cm, wurde am 25. 12. 1954 geboren; das Kind lebte nur 60 min. Wie man aus den seinerzeit angefertigten Photos erkennen kann, handelte es sich dabei um eine Cyclopie; über die pathologisch-anatomischen Befunde wird im Anschluß an die klinischen Daten ausführlich berichtet.

**Fall 2.** Am 3. 3. 1956 wurde ein weiteres Kind der gleichen Eltern geboren. Wiederum handelte es sich um ein Mädchen. Das Geburtsgewicht war 3850 g; die Länge betrug 55 cm. Das Kind hatte eine rüsselförmige Oberlippe und eine sehr große Zunge. Da der Säugling nicht trank, wurde er auf die Kinderstation verlegt. Die Nase ließ sich nicht sondieren, da sich die große Zunge am Gaumen festsaugte. Es bestand außerdem eine Gaumenspalte. Am 10. Lebenstag verstarb das Kind

* Auszugsweise als Vortrag gehalten am 23. 9. 1960 in Berlin auf der 1. Tagung der Arbeitsgemeinschaft Morphologie.

an einer Bronchopneumonie. Die Sektion ergab neben der Bronchopneumonie eine eitrige Tracheobronchitis sowie eine Fehlbildung im Bereich der Siebbeinzellen und der Seitenventrikel (Monoventrikulie).

**Fall 3.** Das 3. Kind, ein Knabe, wurde dann am 27. 12. 1957 geboren und zu uns mit der Diagnose Cheilognathopalatoschisis eingewiesen. Es handelte sich um eine Arhinencephalie mit Monoventrikulie und Hydrocephalie.

Abb. 1. Fall 1. ♀, Cyclopie, Arhinencephalie

Bei der Aufnahme war das Neugeborene rosig, schrie kräftig und zeigte alle Reifezeichen. Der Schädel war asymmetrisch, das linke Os parietale stand deutlich höher. Die große Fontanelle war mit $2\frac{1}{2} \times 2\frac{1}{2}$ cm deutlich kleiner als die kleine Fontanelle mit $4 \times 4$ cm. Sagittal- und Lambdanahtdehiscenz. Flache, tiefliegende Nasenwurzel, wodurch sich schräg nach median unten verlaufende Lidspalten ergeben; knöcherne Nase nicht angelegt. Fehlender Zwischenkiefer, der Oberkiefer bildet zu beiden Seiten eine Wulst. Durch eine klaffende mediane Gaumenspalte sieht man bis zu den Choanen; die Nasenscheidewand ist nur als kleine angedeutete Leiste sichtbar. Die Muscheln liegen beiderseits frei. Die Uvula ist gespalten. Die Choanen und der Rachenring bilden eine einzige Höhle.

Thorax und Abdomen o. B.

Genitale: Normales Scrotum, Hoden nicht zu tasten, auffallend kleiner Penis.

Die Extremitäten sind normal gebildet und frei beweglich.

Das Kind mußte mit der Sonde ernährt werden. In den ersten Lebenstagen sind, begleitet von Fieber um 40° C, vorwiegend klonische Krämpfe aufgetreten, später zeigten sich dann isolierte Krämpfe der mimischen Muskulatur, unkoordinierte Augenbewegungen und zeitweise Spontannystagmus. Nach Verordnung von 3 Lepinaletten täglich traten vorwiegend Stäupchen auf.

Röntgenologisch ergaben die Schädelaufnahmen in 2 Ebenen:

*Röntgenbefund:* Asymmetrischer, nach rechts seitlich ausladender Schädel. Breit offener, mittlerer Gesichtsspalt, der caudalwärts vom Zungenrand begrenzt wird. Fehlendes Nasenbein. Die Frontalaufnahme zeigt, daß Sella und Clivus ausgebildet sind. Zum Foramen occipitale magnum zu besteht offensichtlich ein größerer Defekt. Beide Orbitae stehen nahe beieinander. Mittlere Schädelgrube gesenkt, sie geht praktisch ohne Unterbrechung in die hintere Schädelgrube über.

Weiter findet sich dicht oberhalb der rechten Orbita im Stirnbein ein annähernd ovaler transparenter Bezirk etwa in der Ausdehnung von 3,5:1 cm. Gegen einen

totalen Defekt spricht der Umstand, daß sich hier wie auch links supraorbital Emissarien deutlich darstellen. Auf der Frontalaufnahme zeigt sich in Projektion auf den lateralen Abschnitt der Scheitelbeine ein ähnlicher Aufhellungsbezirk von 3:1,5 cm, der durch leistenförmige Verdichtungsstreifen mehrfach unterteilt wird.

**Ergebnis:** Arhinencephalie mit Annäherung der Augen und Defekt an der Schädelbasis dorsal vom Clivus. Offensichtlich nicht ganz komplette Knochendefekte im rechten Stirnbein supraorbital sowie im Scheitelbein dicht oberhalb der Squama vermutlich links.

*EEG:* Die Ableitung erfolgte uni- und bipolar. Sehr flache $\delta$-Wellen-Tätigkeit über allen Ableitungspunkten, beiderseits frontal etwas spannungshöher. Keine Seitendifferenz, keine Krampfpotentiale. Ein regelmäßiges EKG von 108/min wird mitregistriert. Es handelt sich um ein sehr flaches EEG, das aber noch in der altersgemäßen Variationsbreite liegt.

*Pneumencephalogramm:* Etwas unvollständige Ventrikelfüllung. In der Luft sind z. T. sehr große Blasen im Ventrikelsystem eingeordnet, was für vermehrten Eiweißgehalt des Liquors spricht. Auf der a. p.- und p. a.-Aufnahme erkennt man deutlich einen einheitlichen Ventrikel, der, nach der seitlichen Vorderhirnaufnahme zu schließen, vor sich noch einen Hirnsaum von etwa Fingerbreite hat; auf der seitlichen Hinterhirnaufnahme findet sich praktisch kein Hirnsaum mehr vor. Die Seitenaufnahmen lassen hochgradige hydrocephale Ventrikelerweiterungen durch kinderhandgroße Luftansammlungen im Parietalbereich erkennen. Oberhalb der Ventrikelluft findet sich auf der Vorderhornaufnahme außerdem ein Luftdepot in der Mittellinie, das auch auf der zugehörigen transversalen Aufnahme zu erkennen ist und das bis in die Gegend dicht hinter der großen Fontanelle reicht.

*Es ergab sich demnach eine Arhinencephalie mit schwerer Ventrikelmißbildung (Monoventrikulie* und *Hydrocephalie).*

Das Kind verstarb an einer Pneumonie im Alter von fast 3 Monaten.

Der Vater war bei der Geburt des ersten Kindes (1954) 33, die Mutter 36 Jahre alt. In der Familie der Mutter sind keine Mißbildungen aufgetreten, 7 Geschwister der Mutter sind gesund und haben auch gesunde Kinder. Auch die Großeltern mütterlicherseits sind gesund. Der Vater hat Hohlfüße.

Über die Familie des Vaters ist wenig bekannt, angeblich sind Fehlbildungen nicht beobachtet worden.

Im Folgenden werden die pathologisch-anatomischen Befunde wiedergegeben.

**Fall 1.** Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Leiche eines 54 cm langen und 3500 g schweren weiblichen Neugeborenen. Die linke Kopfseite ist gering größer als die rechte, der Kopf jedoch insgesamt kleiner als normal. Die einzelnen Schädelmaße sind:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Diameter suboccipito-bregmaticus | 9,0 cm | Diameter mento-occipitalis | 11,0 cm |
| Diameter fronto-occipitalis . . . | 10,0 cm | Großer querer Durchmesser | 9,0 cm |
| Circumferentia fronto-occipitalis | 32,0 cm | Kleiner querer Durchmesser | 6,7 cm |

Die große Fontanelle weist geringere Maße auf als die kleine. Für die erstere wurde eine Breite von 1,7 cm und eine Länge von 1,3 cm gemessen, für die letztere eine Breite von 2,9 cm und eine Länge von 4 cm. Die kleine Fontanelle reicht fast bis zur Mitte der Ossa parietalis. Augenbrauenwülste fehlen. Brauenhaare sind vorhanden. Das Neugeborene hat eine fliehende Stirn und keine Nase. In der Gegend der Nasenwurzel sitzt ein rüsselförmiges Gebilde von 1,6 cm Länge und 1,2 cm

Durchmesser. Das abgerundete freie Ende zeigt eine 0,5 cm messende quere, schlitzförmige Öffnung. Mit der Sonde wurde eine Länge von 1,8 cm für den inneren blind endenden Kanal gefunden. Unter diesem Rüssel liegt eine Orbitalöffnung, die einem auf einem stumpfen Winkel stehenden Rhombus gleicht, wobei der große Durchmesser 2,7 cm und der kleine 1,3 cm beträgt. Innenlänge der knöchernen Augenhöhle 4 cm. Die Augenhöhle wird von 4 mit Wimpern besetzten Lidern umschlossen. Diese sind gemäß den 4 Seiten der rhomboiden Augenhöhlen angeordnet und oben miteinander verwachsen. An den Unterlidern war im medialen Winkel je 1 Tränenpünktchen vorhanden. Die Tränenkanäle ließen sich nicht sondieren. Der Mund sitzt 2 cm unterhalb des tiefsten Winkels der Augenhöhle. Die Lippen sind gut ausgebildet. Die Mundwinkelentfernung beträgt 1,9 cm. Die Ohren sitzen an richtiger Stelle und zeigen regelrechte Form. In der Mundhöhle kein fremder Inhalt. Das Zäpfchen ist nicht gespalten, auch finden sich keine Spaltbildungen am Oberkiefer und am harten Gaumen. Der Hals ist sehr kurz. Alle Gliedmaßen sind gut proportioniert. Regelrechte äußere weibliche Genitalien. 2 Introitus vaginae.

Abb. 2. Fall 1. Der Sagittalschnitt zeigt den blind endenden Proboscis ohne angelegte Nasenhöhle und die Monoventrikulie

Das Unterhautfettgewebe über Brust und Bauch ist als kräftige Schicht angelegt. Das große Netz bedeckt als feines Häutchen die Darmschlingen. Die Leber liegt auf der linken Seite und reicht bis ca. $2\frac{1}{2}$ QF unterhalb des linken Rippenbogens. Die Milz und der Magen liegen auf der rechten Seite. Die Radix mesostenii verläuft von rechts oben nach links unten, so daß Appendix, Coecum und Colon ascendens auf der linken Seite liegen. Die Lage der Organe des kleinen Beckens ist regelrecht.

Nach Wegnahme des Brustbeines findet sich im Thoraxraum das allseitig vergrößerte Herz auf der rechten Seite, mit der Spitze nach rechts zeigend. Auch die Herzhöhlen liegen vollständig seitenvertauscht. Die Gefäße entspringen bzw. münden an funktionell regelrechter Stelle. Der Ductus arteriosus Botalli ist weit offen. Die Herzklappen sind in Zahl und Form regelrecht angelegt. Aus der Aorta gehen im Sinus Valsalvae die Coronararterien ab. Der Aortenbogen ist etwas kurz, aus ihm entspringen links die Arteria subclavia sinistra und die Arteria carotis communis

sinistra, rechts der Truncus brachiocephalus. Die rechte Lunge zeigt dementsprechend die Impressio cardiaca. Beide Lungen weisen je 2 Lungenlappen auf. Beiderseits in 1,3 cm Entfernung von der Spitze der Unterlappen grenzt ein 3 cm tiefer Interlobärspalt unvollständig den Mittellappen ab. An den Halsorganen fällt ein dreigelappter Thymus auf. Sein Gewicht beträgt 20 g.

Am unteren Milzpol liegt eine kirschgroße 5 g schwere Nebenmilz. Sonst keine Besonderheiten der Bauchorgane. Beide Nebennieren sind vorhanden. Die Vagina ist doppelt in Form 2 übereinanderliegender Röhren angelegt. Es finden sich 2 Uteri von 3 cm Sondenlänge. Jede Gebärmutter hat eine Tube mit einem Ovar.

Die Kopfschwarte läßt sich leicht ablösen, die Schädeldachknochen sind gut mit einer Schere schneidbar. Die Dura mater cerebri haftet fest an der Kalotte. Fehlen der Falx cerebri. Das Tentorium cerebelli ist vorhanden. Die vordere Schädelgrube ist sehr flach und stark verkürzt infolge einer mangelhaften Entwicklung des orbitalen Anteiles des Os frontale und der kleinen Keilbeinflügel. Die Crista galli und die Lamina cribriformis sind nicht angelegt. In der Fossa cerebri media fehlt die Hypophysengrube und die Hypophyse.

Über dem Keilbeinkörper findet sich ein solitärer Canalis fasciculorum opticorum. An der hinteren Schädelgrube sind erhebliche Verbildungen nicht festzustellen. Von den Knochen des Gesichtsschädels fehlen: Ossa lacrimalia, Ossa nasalia, Vomer, Os ethmoides und der Zwischenkiefer. Keine Anlage der Nasenhöhle. Das aus der Orbita, an deren Bildung Stirnbein, Oberkiefer und Jochbein beteiligt sind, entnommene Auge setzt sich aus 2 verschmolzenen Bulbi zusammen. Man kann 2 Corneae unterscheiden, von denen die linke einen Durchmesser von 1,0 cm und die rechte einen solchen von 0,4 cm hat.

Das Großhirn ist infolge des Fehlens der Fissura interhemisphaerica unipar. Sämtliche angelegten Gyri und Sulci sind sehr flach und verlaufen sowohl an der Konvexität als auch an der Basis irregulär, im Frontalbereich ist das Furchenrelief annähernd transversal angedeutet. Tractus olfactorius, Regio parolfactoria und die Ammonshornformation fehlen. Es besteht nur ein Fasciculus opticus, der durch den beschriebenen solitären Kanal in die Orbita zieht. Durch das Fehlen der Fissura interhemisphaerica ist das Frontalhirn völlig mißgebildet, die Frontallappen sind miteinander verwachsen, sie haben keine Pole und steigen steil zur Großhirnkonvexität auf. Der konvexe Großhirnmantel — er hat eine Stärke von 0,8 cm — reicht jedoch nur bis ungefähr zu der Stelle, wo gewöhnlich die Grenze zwischen den Schläfen- und Scheitellappen und den Hinterhauptslappen liegt. Die Schläfen- und Hinterhauptslappen fehlen. Der Rand des konvexen Hirnmantels wird immer dünner, biegt dann auf 1 cm zur Duplikatur um, mit der das Telencephalon abschließt. Von der Umschlagstelle deckt die Leptomeninx wie eine kappenartige Blase den Defekt. Nach Eröffnung derselben sieht man in einen großen uniparen Ventrikel. Er setzt sich aus den Seitenkammern und aus Anteilen des III. Ventrikels zusammen. Balken und Septum pellucidum fehlen. Die Thalamusmassive sind unvollkommen entwickelt und breit verschmolzen. Plexus chorioides sind vorhanden. Das Kleinhirn ist insgesamt hypoplastisch, so daß der IV. Ventrikel nicht völlig gedeckt ist. Am Rückenmark makroskopisch keine Mißbildungen oder Veränderungen.

Außer am Schädel ließen sich am Skeletsystem keine pathologischen Veränderungen feststellen.

*Histologisch* fanden sich in den Lungen gebietsweise nicht entfaltete Alveolargruppen und disseminiert kleinste Hämorrhagien bei erheblich erweiterten und strotzend mit Blut gefüllten Gefäßen. In zahlreichen Alveolen fand sich außerdem eine Ödemflüssigkeit, die stets frei von Entzündungszellen war. Fruchtwasserbestandteile wurden nicht gesehen. In der Leber und in der Milz war neben noch wenigen kleinen Blutbildungsherden ebenfalls eine erhebliche Blutstauung festzustellen.

Am Großhirn konnten eine Toxoplasmose und Listeriose ausgeschlossen werden. Entzündliche Veränderungen an den Meningen oder im Hirnparenchym waren nicht vorhanden.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Cyclopie, Arhinencephalie mit monoventrikulärem Großhirn. Hypoplasie des Kleinhirns. Situs inversus viscerum totalis. Uterus et Vagina duplex. Weit offener Ductus arteriosus Botalli. Dilatation aller Herzhöhlen. Akute Stauungsblutfülle der inneren Organe, Lungenödem. Fleckförmige Atelektasen und kleinste umschriebene Hämorrhagien in beiden Lungen.

Abb. 3. Fall 3. ♂. Arhinencephalie mit falscher Medianspalte

Kein Anhalt für Lues connata, Toxoplasmose, Listeriose, Erythroblastose.

Hauptbefund: Cyclopie — Arhinencephalie.

Komplikationen: Fleckförmige Atelektasen und kleinste umschriebene Hämorrhagien in beiden Lungen. Herzdilatation. Lungenödem.

Wichtige Nebenbefunde: Situs inversus viscerum totalis. Uterus et Vagina duplex.

Von Fall 2 teilen wir der Kürze halber nur die Sektionsdiagnose mit, da die Befunde sich mit den anderen beiden Fällen weitgehend decken.

**Fall 2.** (Sektions-Nr. H 36/1956). Pathologisch-anatomische Diagnose: 3850 g schweres und 55 cm langes weibliches Neugeborenes. Zeichen der Reife vorhanden. Arhinencephalie mit monoventriculärem Großhirn. Pallatum fissum. Eitrige Tracheobronchitis. Konfluierte Herdpneumonien in allen Lungenlappen. Doppelseitige eitrige Conjunctivitis. Lockerung der Milz. Dilatation beider Herzkammern. Akute Stauungsblutfülle der inneren Organe. Kein Anhalt für Lues connata, Erythroblastose, Toxoplasmose, Listeriose.

Hauptbefund: Arhinencephalie.

Komplikationen: Pallatum fissum, eitrige Tracheobronchitis, konfluierte Herdpneumonien.

**Fall 3.** Auszug aus dem Sektionsprotokoll: 3560 g schwere und 51 cm lange Leiche eines männlichen Neugeborenen. Asymmetrischer Schädel infolge erheblicher Vorwölbung des linken Scheitelbeinhöckers. Der Schädel ist insgesamt gering größer als der Norm entspricht. Die einzelnen Schädelmaße lauten:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Diameter suboccipito-bregmaticus | 12,5 cm | Diameter mento-occipitalis | 15,0 cm |
| Diameter fronto-occipitalis . . . . | 13,0 cm | Großer querer Durchmesser | 11,4 cm |
| Circumferentia fronto-occipitalis . | 39,0 cm | Kleiner querer Durchmesser | 9,5 cm |

Die große Fontanelle mißt 2,5 × 2,5 cm, die kleine 4 × 4 cm. Die Schädelnähte, besonders die Sagittal- und Lambdanaht klaffen. Im Bereich des Frontalhirnes ober-

Abb. 4. Fall 3. Pneumencephalogramm

halb der rechten Orbita und des linken Scheitelbeinhöckers ist die Schädelkalotte transparent, der Knochen ist hier verjüngt, es ist aber kein echter Defekt vorhanden. Die äußere Nase ist nicht angelegt, die Nasenwurzel ist infolge der fehlenden Nasenbeine tief eingesunken. Die Augenlider stehen schräg nach innen geneigt und sind einander genähert. An der Oberlippe fehlt das Philtrum, und zu beiden Seiten des Defektes ist die Haut tief eingekerbt, links stärker als rechts. Der Zwischenkiefer fehlt. Durch den Oberkiefer zieht in Fortsetzung der Spaltbildung in der Oberlippe ein 1,2 cm breiter Spalt durch die Mitte des harten und weichen Gaumens. Auch das Zäpfchen ist gespalten. Eine Nasenscheidewand ist nicht ausgebildet. Regelrechte Ohren. Am Hals und am Stamm keine Mißbildungen. Proportionierte Gliedmaßen. Auffallend kleiner Penis (Länge: 1,3 cm, Durchmesser: 0,8 cm). Im Scrotum keine Hoden, diese liegen beidseits im Leistenkanal. Die inneren Organe im Brust- und Bauchraum liegen in richtiger Lage. Alle Organe sind vorhanden und wohlausgebildet. Außer 4 aortalen Semilunarklappen am Herzen konnten sowohl an letzterem als auch an den anderen inneren Organen keine Mißbildungen festgestellt werden.

Die Kopfschwarte ist leicht ablösbar, die Schädelkalotte mit einer Schere gut schneidbar. Die Dura mater cerebri haftet fest an der Kalotte. Die Falx cerebri fehlt; das Tentorium cerebelli ist vorhanden. Die vordere Schädelgrube ist deutlich verkürzt, da der orbitale Anteil des Frontalbeines und die kleinen Keilbeinflügel erheblich verkleinert sind. Die Crista galli und die Lamina cribriformis fehlen. Über der Sella turcica, in der die Hypophyse liegt, ist ein solitärer Canalis fasciculorum opticorum sichtbar. Die mittlere und die hintere Schädelgrube sind sehr flach und besitzen kein typisches Relief. Knochendefekte werden hier nicht beobachtet.

Das Großhirn zeigt keinen Interhemisphärenspalt, beide Hemisphären sind miteinander verschmolzen. Es besteht aus einem ungefähr 1 cm dicken Mantel von Hirngewebe, das oberflächlich eine angedeutete aber irreguläre Furchung aufweist. Dieser Großhirnmantel, an dem einzelne Lappen nur geahnt werden können, steigt frontal steil empor und bildet einen dorsal und caudal offenen Halbkreis, der nur von den Leptomeningen überdeckt wird. Das gesamte Occipital- und Temporalhirn fehlt also. Nach Eröffnung der Meningen schaut man in einen sehr weiten solitären Ventrikel. Der Balken, Septum pellucidum, Fornix, das Riechhirn mit allen seinen Anteilen fehlen. Die Sehhügel sind verkleinert und miteinander verschmolzen.

Die Tractus optici sind miteinander verwachsen und ohne ein Chiasma zu bilden durchziehen sie den solitären Knochenkanal oberhalb der Hypophysengrube, um sich alsbald in 2 Fasciculi zu teilen. Die Plexus chorioides sind gut ausgebildet. Das Kleinhirn zeigt keine Auffälligkeiten. Das formolfixierte Gehirn wiegt 275 g. Am Rückenmark waren makroskopisch keine Veränderungen feststellbar.

Histologisch wurden die Lungen, die Leber und die Milz untersucht. Die Untersuchung ergab in den Lungen ausgedehnte konfluierte abszedierte Herdpneumonien sowie eine eitrige Bronchitis. In der Leber und in der Milz fand sich eine erhebliche akute Blutstauung; die Milz zeigte eine infektiöse Hyperplasie.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Arhinencephalie mit monoventriculärem Großhirn. Hydrocephalie. Cheilognathopalatoschisis. Doppelseitiger Leistenhoden. Penishypoplasie. Überzählige 4. aortale Semilunarklappe. Eitrige Bronchitis. Konfluierte abszedierte Herdpneumonien in allen Lungenlappen. Lockerung der Milz. Erhebliche Dilatation beider Herzkammern. Akute Blutfülle der inneren Organe. Kein Anhalt für Lues connata, Erythroblastose, Toxoplasmose, Listeriose.

Hauptbefund: Arhinencephalie.

Komplikationen: Cheilognathopalatoschisis. Konfluierte abszedierte Herdpneumonien aller Lungenlappen.

Wichtige Nebenbefunde: Doppelseitiger Leistenhoden, Penishypoplasie, überzählige 4. aortale Semilunarklappe.

## Besprechung

Wie bereits oben gesagt, kann der äußere Habitus der hier besprochenen Fehlbildungen bei den leichtesten Fällen normal sein. Bei diesen äußerlich normal geformten Fällen wird man als leichteste Form der Arhinencephalie eine Agenesie des Balkens nachweisen können. Anatomisch fehlen dabei außer dem Balken das Septum pellucidum und der Fornix. Infolgedessen findet man statt der vorderen Hirnkammern eine einheitliche Höhle. Von diesen „leichteren" Formen führt nun eine „teratologische Reihe" über leichtere Mißbildungen des Gesichts und eine Arhinencephalie mit medianer Gesichtsspalte bis zu den schwersten Formen der Cyclopie. Sie stellt die schwerste Störung im Bereich des Pros-

encephalon dar und ist charakterisiert durch die ausgebliebene Hemisphärenteilung. Das Endhirn ist unipar und monoventrikulär. Die beiden Seiten- und der III. Ventrikel bilden mehr oder weniger einen einheitlichen Liquorraum. Es fehlt der Balken, das Septum pellucidum, häufig auch die Hypophyse. Ein Furchenrelief kann, falls vorhanden, transversal angedeutet sein. Die primären, sekundären und tertiären Riechzentren (Bulbus olfactorius, Regio olfactoria, Ammonshornformation) sind mangelhaft ausgebildet oder nicht angelegt. Die Tractus optici können fehlen oder als ein ungeteilter Strang verlaufen. Außerdem liegt eine mangelhafte oder fehlende Trennung der ursprünglich einheitlichen Augenanlage vor. In der Mitte des Gesichtes findet sich nur eine Orbita, in der ein Augapfel bzw. mehr oder weniger verschmolzene Bulbi liegen. Oberhalb der Lidspalte sitzt ein rüsselartiges Nasenrudiment (Proboscis). Es besteht A- oder Mikrostomie.

Das Nasenskelet, das Siebbein und der Zwischenkiefer fehlen.

Die Arhinencephalie ist auf eine Schädigung zu einem etwas späteren teratogenetischen Terminationspunkt als die Cyclopie zurückzuführen. Ihr charakteristisches Merkmal ist der Mangel des Riechhirns bzw. seiner Abkömmlinge, ferner Entwicklungshemmungen im Bereich der Schädelbasis, des Gesichtes und des Kopfdarmes. Die Augenanlage ist nicht wesentlich beeinträchtigt. Die Arhinencephalie ist häufig mit einer sogenannten medianen Hasenscharte kombiniert (unser Fall 3), die aber besser als falsche Medianspalte zu bezeichnen ist, da sie nicht den ein- oder doppelseitigen Kiefer- oder Gaumenspaltbildungen zuzuordnen ist. Die Erscheinungsbilder der Verbildungen des Gesichts- und Hirnschädels sowie der Hirnbasis sind dabei so charakteristisch, daß danach Untergruppen abgegrenzt werden konnten. Ostertag teilt von der Arhinencephalie die Ethmocephalie ab, die sich von der Cyclopie durch getrennte Orbitae und Bulbi unterscheidet. Die Nase ist durch einen Rüssel ersetzt; die Cebocephalie, bei der die am richtigen Platz sitzende Nase verkümmert ist und durch die flache Nasenwurzel eine gewisse Ähnlichkeit mit platyrhinen Affen gegeben ist; weiter die Arhinencephalie mit medianer Lippenspalte, die Arhinencephalie mit seitlicher Lippen- und Gaumenspalte und die Arhinencephalie mit Trigonocephalie (Dreiecks- oder Eierköpfe).

Außer der schon erwähnten Mitteilung von Klopstock findet man in neuerer Zeit in der Literatur nur wenige Einzelfälle vermerkt, von denen nur einige aufgeführt seien. Goldstein sah bei einer typischen Arhinencephalie Ohrmuschelfehlbildungen und ziemlich große Hände und Füße. Pathologisch-anatomisch fand sich ein Fehlen des Lobus olfactorius; an Stelle des Chiasmas verliefen 2 Nervenstränge parallel nach vorn mit einem dazwischenliegenden Gefäß. Die Ausbildung des Vorderhirns entsprach also einem Embryonalstadium am Beginn der 4. Woche.

Auch Ibrahim beobachtete einen diesem entsprechenden Fall einer Arhinencephalie mit medianer Lippenspalte. Es fand sich dabei ein völliger Mangel des Riechhirns, ein unpaares, wenig gefurchtes Vorderhirn; Falx, Fornix, Balken und

Septum pellucidum fehlten. Die Tractus nervi optici waren ungekreuzt. Das Zwischenhirn war blasig erweitert mit dicht beieinanderliegenden Thalami und Corpora striata. Auch Ibrahim verlegte die Entstehung der Fehlbildung auf den Anfang der 4. Embryonalwoche nach Ausbildung der primären Augenblasen und vor Entstehung der Anlage des Riechhirns.

Wie Culp nachweisen konnte, ist die Cyclopie die früheste Entwicklungsstörung dieser Gruppe; sie entsteht durch eine Bildungsstörung vor dem Tiefertreten des Stirnfortsatzes (bei einem Embryo von 4,7 mm Länge).

Eine nicht ganz so deutlich ausgeprägte Form der Arhinencephalie beobachtete Heschl, wobei ein unreif geborenes Kind entgegen den sonstigen Beobachtungen einen völlig normal ausgebildeten harten und weichen Gaumen hatte. Auffällig erschien hier, daß tagelang Temperaturen zwischen 31° und 34° C gemessen wurden, welches Versagen der Wärmeregulierung auf die Hirnfehlbildung bezogen wurde. (Es muß in diesem Falle allerdings berücksichtigt werden, daß derartige Störungen der Wärmeregulierung auch bei anderen unreif geborenen Kindern beobachtet werden können.) Die Obduktion ergab ein einblasiges Großhirn mit nur äußerst gering angedeuteter Hirnfurchung, Fehlen des Riechnerven, des Balkens und der Plexus chorioides sowie einer deutlichen Abgrenzung von Mark und Rinde in der Hirnsubstanz.

Fünf weitere Beobachtungen mit den typischen Befunden der Monoventriculie sowie Fehlen des Tractus und des Trigonum olfactorius beiderseits und weiteren Fehlbildungen im Bereich des Septum pellucidum liegen vor von Siryock und Knighton sowie Dekaban.

Die Ursache zu diesen Fehlbildungen ist in einer Schädigung des prächordalen Mesoderms, des Organisators des Vorderhirns und der Augenanlage zu suchen. Der Zeitpunkt, d. h. die sogenannte teratogenetische Determinationsperiode, für die Entwicklung der Fehlbildung muß sehr früh, und zwar noch in der Zeit der Medullarplatte, liegen. Je früher man diesen Zeitpunkt der Schädigung ansetzen würde, um so schwerer würde die zu erwartende Störung, so daß die Reihe der verschiedenen Fehlbildungsformen dieser Gruppe durch eine rein zeitliche Verschiebung der Störungen zu erklären wäre.

Daß es sich bei diesen schweren Fehlbildungen um frühe Entwicklungsstörungen handelt, erkennt man weiter daran, daß nicht selten weitere Fehlbildungen bei den Betroffenen beobachtet werden, wie z. B. Anencephalie, Spina bifida, Polydaktylie, Nebennierenagenesie und weitere grobe Fehlbildungen der Körperorgane.

Nach Büchner kann man zum Verständnis der Entstehung der Fehlbildung etwa folgendes sagen: Da den einzelnen Schritten der Formbildung des Embryo jeweils intensive Prozesse der Eiweißsynthese vorausgehen, die ihrerseits wiederum intensive Atmungsprozesse erfordern, folgt die morphologische Differenzierung des Keimes mit einer gewissen Latenzzeit seiner chemischen Differenzierung. Das würde etwa bedeuten, daß z. B. in der Anlage des ZNS das Maß der Oxydation dann schon besonders gesteigert ist, wenn sich mikroskopisch die Struktur der Neuralplatte noch gar nicht bestimmen läßt. Weiter läßt sich feststellen, daß die Störung des Stoffwechsels in bestimmten Keimbereichen bei genügender

Dauer und Intensität notwendige Störungen der Formbildung nach sich zieht, so daß also Störungen im Stoffwechsel des präsumptiven Neuralfeldes zwangsläufig Störungen in der Bildung der Neuralplatte bedingen. Es liegen also in der Regel den Fehlbildungen vorausgehende schwere Stoffwechselstörungen des Keimes zugrunde. Wie BUTENANDT 1952 berichtete, können Störungen im Stoffwechsel eines sich entwickelnden Keimes auf zweierlei Weise eintreten: Einmal durch den Ausfall oder andererseits durch eine nicht zureichende Intensität katalytischer Vorgänge, was man mit anderen Worten auch als totalen oder partiellen Stoffwechselblock bezeichnen könnte.

Man kann also zusammenfassen, *daß Cyclopie, Arhinencephalie und Balkenmangel gradweise verschiedene Entwicklungsstörungen* sind, die wahrscheinlich *durch Stoffwechselstörungen* irgendwelcher Art *in der frühesten Zeit der Teratogenese* bedingt sind. *Im Vordergrund stehen das Fehlen des Riechhirns, die Monoventrikulie, die Cyclopie oder aber die Arhinencephalie.*

Es hat den Anschein, als ob es sich bei der größeren Anzahl der Fälle um exogen bedingte Stoffwechselstörungen in der frühen Entwicklung des Keimes handelt, daß man aber wohl mit einem gewissen Recht bei familiärem Vorkommen an einen genetisch bedingten partiellen Stoffwechselblock im Organisatoreffekt auf die Neuralplatte denken muß. Dies würde besagen, daß es sich bei den ersterwähnten singulären Fällen um sogenannte Phänokopien sonst genetisch bedingter Fehlbildungen handelt.

## Zusammenfassung

Es wird berichtet über Fehlbildungen aus der Arhinencephaliegruppe bei allen 3 Kindern eines Elternpaares. Beim 1. Kind fanden sich eine Cyclopie, eine Arhinencephalie mit monoventrikulärem Großhirn, ein Situs inversus totalis sowie Uterus et Vagina duplex. Das 2. Kind hatte eine Arhinencephalie mit monoventrikulärem Großhirn und das 3. Kind schließlich zeigte eine Arhinencephalie mit monoventrikulärem Großhirn, eine Hydrocephalie, eine Cheilonathopalatoschisis, eine Penishypoplasie sowie eine überzählige 4. aortale Semilunarklappe. Es handelt sich hier um die erste in der Weltliteratur niedergelegte Beobachtung bei 3 Kindern eines Elternpaares. Auf die möglichen Ursachen dieser frühen Entwicklungsstörungen während der teratogenetischen Determinationsperiode in der Zeit der Medullarplatte wird kurz eingegangen.

## Literatur

BEST, E.: Zur Frage der Zyklopie und Arhinencephalie. Beitr. path. Anat. **6/7**, 437 (1920).

BÜCHNER, E.: Die angeborenen Mißbildungen des Menschen in der Sicht der modernen Pathologie. Dtsch. med. Wschr. **81**, 1341 (1956).

Culp, W.: Über Arhinencephalie mit Defekt des mittleren Nasenfortsatzes nebst Bemerkungen über die Genese der Arhinencephalie und Zyklopie. Z. ges. Anat., 2. Abt., Bd. 8, Heft 1, S. 140 (1921).

Goldstein, A.: Über Arhinencephalie mit medianer Oberlippenspalte (Zwischenkieferdefekt). Z. Kinderheilk. **25**, 328 (1920).

Hallervorden, J.: Entwicklungsstörungen der ZNS. In Handbuch der Inneren Medizin, Bd. III/3. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.

Heschl, E.: Über einen Fall von Arhinencephalie mit Störung der Wärmeregelung. Z. Kinderheilk. **56**, 140 (1934).

Hippel, E. v.: Die Mißbildungen des Auges. In Handbuch der Spez. Path. Anatomie und Histologie, herausgegeb. von Henke-Lubarsch, Bd. XI, 2. Teil, S. 57. Berlin: Springer 1931.

Ibrahim, J.: Über Arhinencephalie mit medianer Lippenspalte. Korresp. Bl. d. allg. ärztl. Ver. v. Thür. **49**, 27 (1920).

Josephy, H.: Störungen der Anlage (Mißbildungen) des Gehirns. In Handbuch der Neurologie Bd. 16. Berlin: Springer 1936.

Klopstock, A.: Familiäres Vorkommen von Zyklopie und Arhinencephalie. Mschr. Geburtsh. Gynäk. **55**, 59 (1921).

Ostertag, B.: Die Mißbildungen des ZNS. In Handbuch der Spez. Anat. Pathologie und Histologie, Bd. XIII, 4. Teil. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Peters, G., u. O. E. Lund: Die Fehlbildungen des ZNS. In Lehrbuch der Spez. Path. Anatomie begründet von E. Kaufmann, 11. u. 12. Aufl., 3. Bd. Berlin: de Gruyter 1958.

Shryock, H., and R. S. Knighton: Arhinencephaly with associated agnesis of the corpus callosum and other anomalies. Report of two cases. Bull. Los Angeles neurol. Soc. **5**, 192 (1940).

Dr. G. W. Dominok und Professor Dr. Heinrich Kirchmair,
Berlin-Buch, Karower Straße 11

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 31—49 (1961)

Aus der Kinderklinik der Freien Universität (Kaiserin Auguste Victoria Haus) (Direktor: Prof. Dr. med. A. Loeschke), dem Institut für Leibeserziehung der Freien Universität und der Sportärztlichen Hauptberatungsstelle Berlin

# Atmung und Kreislauf gesunder Schulkinder bei einer submaximalen ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht

Von

F. Dressler und H. Mellerowicz

Mit 3 Textabbildungen

*(Eingegangen am 8. August 1960)*

Die Untersuchungsverfahren der Ergometrie und Spirographie ermöglichen eine Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen auch bei den verschiedenen Formen kardialer und respiratorischer Arbeitsinsuffizienz. Voraussetzung ist die Kenntnis der physiologischen Variationsbreite von Atem- und Kreislauffunktionen bei einer bestimmten, physikalisch genau definierten Leistung. Die für Erwachsene gültigen Normalwerte (u. a. Knipping, Bolt, Valentin u. Venrath) können nicht uneingeschränkt auf Kinder übertragen werden. Die von Felder für Erwachsene erhobene Forderung nach einer altersgerechten Beurteilung ergometrischer Untersuchungsergebnisse gilt erst recht für Patienten im Kindesalter. Die gleiche Leistung stellt je nach dem individuellen körperlichen Entwicklungsgrad eine sehr unterschiedliche Beanspruchung dar. Außerdem ist die Leistungsökonomie des kindlichen Organismus mit der des Erwachsenen kaum zu vergleichen.

Die Kombination spirographischer Messungen mit der Registrierung der Herzschlagfrequenz hat sich als besonders geeignet erwiesen und wurde von zahlreichen Autoren zur Bestimmung der maximalen Leistungsfähigkeit von Kindern verschiedener Alters- und Entwicklungsstadien verwendet (Åstrand; Bengtsson; Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt; Robinson). Im Mittelpunkt anderer Untersuchungen standen die Herzschlagfrequenz und verwandte Größen, wie der sogenannte Sauerstoffpuls oder der Leistungspulsindex (Christensen; Mellerowicz u. Lerche; Müller; Nöcker u. Böhlau; Rutenfranz u. Hettinger). Dem Verhalten von Atmung und Kreislauf bei Belastungen, die nicht an die Grenze der körperlichen Leistungsfähigkeit der Kinder führten, wurde u. a. von Åstrand, Bengtsson, Ghiringhelli u. Serafini und Nöcker u. Böhlau besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Obwohl

die einzelnen Atmungs- und Kreislauffaktoren eng miteinander verknüpft sind und sich u. U. rein kardiale Störungen an pathologischen Ventilationsverhältnissen erkennen lassen, sollte man sich bei Aussagen über die körperliche Leistungsfähigkeit nicht auf die Untersuchung einzelner Faktoren beschränken. Nur die gleichzeitige spirographische Registrierung der Sauerstoffaufnahme und des Atemzeitvolumens gibt einen ausreichenden Überblick über die Ökonomie der Atmung. Durch die Bestimmung der Herzschlagfrequenz wird ein unmittelbar den Kreislauf betreffender Faktor erfaßt.

## Methodik

In der vorliegenden Arbeit wird über die Ergebnisse spirographischer Messungen bei submaximalen Belastungen von herz- und kreislaufgesunden Schulkindern berichtet. Wir bestimmten bei 188 Knaben im Alter von 7—18 Jahren und bei 68 Mädchen zwischen 7 und 12 Jahren die Sauerstoffaufnahme pro Minute und das Atemminutenvolumen. Außerdem registrierten wir bei 163 Knaben und bei 67 Mädchen die Herzschlagfrequenz. Aus den gewonnenen Werten wurden das Atemäquivalent und der Sauerstoffpuls errechnet. Alle Kinder gehörten einer Berliner Grund- bzw. Oberschule an. Durch eine vorangegangene allgemeine Untersuchung und genaue Erhebung der Anamnese wurden alle Kinder von der spirographischen Untersuchung ausgeschlossen, bei denen der Verdacht auf eine kardiale oder pulmonale Erkrankung bestand. Die Untersuchungen wurden vormittags zwischen 11 und 13 Uhr oder, bei einem kleineren Teil der älteren Knaben, zwischen 16 und 17 Uhr durchgeführt. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Tagesschwankungen im Basalstoffwechsel konnte dadurch weitgehend vermieden werden. Da die Einhaltung von Grundumsatzbedingungen aus äußeren Gründen nicht möglich war, haben wir lediglich darauf geachtet, daß seit der Einnahme der letzten Mahlzeit mindestens 3—4 Std vergangen waren. Nach Helmreich ist dann der Stoffwechsel wieder weitgehend dem Nüchternumsatz angeglichen. Åstrand sah bei einem solchen Vorgehen keine Verfälschung der Ergebnisse.

Die Messung der Atmungsgrößen erfolgte mit dem Spirographen nach Knipping Typ 210 in der Aufbaustufe D (Fa. Dargatz, Hamburg) bei Atmung von atmosphärischer Luft. Die Herzschlagfrequenz bestimmten wir auskultatorisch nach der von Dransfeld u. Mellerowicz erprobten Methode. Die Belastung bestand in einer Armkurbelarbeit am Wirbelstromergometer Typ 171 (Fa. Dargatz), das eine konstante Arbeitsleistung ermöglicht. Als Länge der Drehkurbel wählten wir 30 cm bei einer Kurbelachsenhöhe von 1 m, was nach Mellerowicz annähernd optimale Verhältnisse des Wirkungsgrades bei den in Frage kommenden Arbeitsgrößen gewährleistet. Lediglich bei Kindern unter 120 cm Körpergröße verringerten wir die Kurbelachsenhöhe auf 85 cm. Für die kleinsten Kinder kann jedoch eine Kurbellänge von 30 cm zu lang und verhältnismäßig unökonomisch gewesen sein.

Da für vergleichende Untersuchungen im Kindesalter die Verwendung absolut gleicher submaximaler Leistungen wenig geeignet erschien (Mellerowicz), bezogen wir die geforderte Arbeit auf das Körpergewicht und belasteten alle Probanden mit 1 Watt/kg. Die besonders günstige Korrelation der ergometrischen Leistungsfähigkeit zum Körpergewicht wurde bereits von Bengtsson betont, Åstrand fand sie für das maximale Sauerstoffaufnahmevermögen bestätigt. Um den Einfluß etwaiger vorangegangener körperlicher Anstrengungen möglichst auszuschalten, mußten sich die Kinder vor Beginn der Untersuchung entspannt auf ein Ruhebett legen. Die Untersuchungen selbst wurden im Stehen durchgeführt. Die „biologische Leistung" ist nach Mellerowicz im Stehen größer als im Liegen oder Sitzen, d. h.

die Sauerstoffaufnahme/min ist bei gleicher Leistung am Kurbelergometer im Stehen höher. Auch das Atemminutenvolumen und die Herzschlagfrequenz zeigen im Stehen wesentlich höhere Werte als im Sitzen oder Liegen (Mellerowicz).

Die gemessenen Atmungsgrößen wurden auf Standardbedingungen umgerechnet, d. h. für die $O_2$-Aufnahme 0° C, 760 mm Hg und Trockenheit (STPD), für die Atemvolumina 37°, 760 mm Hg und 100% Wasserdampfsättigung (BTPS) (Bartels, Bücherl, Hertz, Rodewald u. Schwab). — Zur statistischen Auswertung berechneten wir die Gruppenmittelwerte nach der Formel $M_y = \frac{1}{n} \Sigma y_i$, wobei n die Zahl der untersuchten Kinder und $\Sigma y_i$ die Summe aller gefundenen Einzelwerte darstellt. Die mittlere quadratische Abweichung bestimmten wir nach der Formel $\sigma_y = \sqrt{\frac{(M_y - y_i)^2}{n-1}}$.

Der Variationskoeffizient gibt dann nach der Formel $v_y = \pm \frac{\sigma_y \cdot 100}{M_y}$ die Standardabweichung in Prozent des Mittelwertes an. Die Korrelationskoeffizienten berechneten wir nach der Formel $r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$. Zur Bestimmung der Doppelstreuung (covariance) wurde die Formel $\sigma_{xy} = \frac{\Sigma xy - M_y \cdot \Sigma x}{n-1}$ verwendet. $\Sigma x$ repräsentiert dabei die Summe aller Einzelwerte des Alters bzw. des Körpergewichts. $\Sigma xy$ stellt die Summe aller individuell ermittelten Produkte aus der entsprechenden Atmungs- bzw. Kreislaufgröße und dem Alter bzw. dem Körpergewicht dar. Die Prüfung der Signifikanz eines Korrelationskoeffizienten erfolgte nach der Formel $c = \frac{r}{1-r^2} \cdot \sqrt{n-1}$. Den Grad der Signifikanz kennzeichneten wir durch

*: $5\% \geq p \geq 1\%$ = fast signifikant,
**: $1\% \geq p \geq 0{,}1\%$ = signifikant,
***: $0{,}1\% \geq p$ = höchst signifikant.

Die Regressionskoeffizienten ermittelten wir nach der Formel $b_{y:x} = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma^2 x}$. Sie geben an, um wieviel Maßeinheiten sich die untersuchte Größe bei einer Zunahme des Alters um 1 Jahr bzw. des Körpergewichts um 5 kg ändert. Hinsichtlich des methodischen Fehlers der Spirometrie und ihrer Auswertung sei auf die monographischen Darstellungen von Knipping und Mitarbeitern sowie Landen hingewiesen. Der Gesamtfehler hält sich in Grenzen, die Doppelbestimmungen überflüssig erscheinen lassen. Bei der Bestimmung der Herzschlagzahl betrug der Meßfehler der Stoppuhr $\pm$ 1/20 sec, der infolge der Umrechnung bei einer Herzschlagzahl/min von 100 $\pm$ 1, bei 140 $\pm$ 2 ergibt. Hinzu kommt der subjektive Fehler in gleicher Größe, so daß der Gesamtfehler bei einer Herzschlagzahl von 100 $\pm$ 2%, bei 140 $\pm$ 3% beträgt. Die großen Differenzen der spiro-ergometrischen Werte zwischen den Angaben verschiedener Autoren (Bartels, Bücherl, Hertz, Rodewald u. Schwab; Knipping, Bolt, Valentin u. Venrath; Neuhaus u. Renner u. a.) erklären sich durch die Verwendung unterschiedlicher Ergometer und methodischer Variationen, z. B. ist die Arbeit am Drehkurbelergometer eine größere biologische Leistung als eine physikalisch gleiche Leistung am Fahrradergometer. Eine Standardisierung der ergometrischen Untersuchungsmethodik, z. B. entsprechend unserem Vorgehen, ist deshalb für die Definition von Normalwerten von großer Bedeutung. Vorschläge für die Standardisierung der ergometrischen Untersuchungsmethodik sind in Vorbereitung.

## Die Sauerstoffaufnahme/min

Der $O_2$-Aufnahme kommt im spirographischen Untersuchungsverfahren besondere Bedeutung zu, da sie in engen Beziehungen zum Schlagvolumen des Herzens pro Zeiteinheit, zum Hämoglobingehalt des Blutes

Tabelle 1. *Die $O_2$-Aufnahme/min (STPD) im steady state bei einer Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen, geordnet nach Alters- und Gewichtsgruppen*

| Gewichtsgruppen kg | Knaben | | | | Mädchen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ |
| 17,5—22,4 | 2 | 645 | | | | | | |
| 22,5—27,4 | 11 | 818 | 82,2 | 10,05 | 9 | 728 | 57,0 | 7,83 |
| 27,5—32,4 | 31 | 897 | 75,1 | 8,37 | 22 | 708 | 118,1 | 16,68 |
| 32,5—37,4 | 25 | 869 | 146,6 | 16,86 | 20 | 809 | 91,5 | 11,31 |
| 37,5—42,4 | 33 | 953 | 174,9 | 18,35 | 9 | 939 | 98,6 | 10,50 |
| 42,5—47,4 | 19 | 1086 | 187,8 | 17,30 | 5 | 970 | 87,0 | 8,96 |
| 47,5—52,4 | 23 | 1200 | 131,3 | 10,94 | 2 | 1015 | — | — |
| 52,5—57,4 | 19 | 1175 | 164,9 | 14,03 | | | | |
| 57,5—62,4 | 10 | 1340 | 208,4 | 15,55 | 1 | 1100 | — | — |
| 62,5—67,4 | 9 | 1449 | 121,5 | 9,38 | | | | |
| 67,5—72,4 | 5 | 1642 | 160,1 | 9,75 | | | | |
| 72,5—77,5 | 1 | 1690 | — | — | | | | |
| **Altersgruppen Jahre** | | | | | | | | |
| 6 | 1 | 555 | | | | | | |
| 7 | 4 | 866 | 157,4 | 18,17 | 1 | 845 | — | — |
| 8 | 14 | 907 | 112,1 | 12,36 | 1 | 695 | — | — |
| 9 | 20 | 863 | 74,6 | 8,65 | 20 | 798 | 149,5 | 18,73 |
| 10 | 18 | 882 | 123,6 | 14,01 | 26 | 750 | 123,7 | 16,48 |
| 11 | 20 | 999 | 166,2 | 16,63 | 16 | 865 | 111,3 | 12,87 |
| 12 | 12 | 990 | 161,4 | 16,31 | 4 | 980 | 134,4 | 13,71 |
| 13 | 31 | 1029 | 207,6 | 20,17 | | | | |
| 14 | 33 | 1188 | 265,0 | 22,30 | | | | |
| 15 | 15 | 1190 | 268,5 | 22,57 | | | | |
| 16 | 8 | 1312 | 194,0 | 14,78 | | | | |
| 17 | 9 | 1378 | 255,8 | 18,56 | | | | |
| 18 | 3 | 1535 | — | — | | | | |

und zur arterio-venösen Differenz steht, aber auch von den Diffusionsverhältnissen in der Lunge und von der Ventilationsgröße abhängig ist. Sie nimmt mit der Größe der Belastung linear zu und erreicht schließlich einen Höchstwert, der von Knipping und Mitarbeitern als Maßstab für die „vita maxima" angesehen wird. Diese Gesetzmäßigkeit gilt für Erwachsene ebenso wie für Jugendliche und Kinder (Åstrand; Bengtsson; Christensen; Ghiringhelli u. Serafini; Robinson). Nach einer Anlaufzeit von mehreren Minuten zeigt die $O_2$-Aufnahme für die jeweilige

Belastungsstufe einen konstanten Wert, den sogenannten *steady state-Wert* (Fließgleichgewicht; Bartels, Bücherl, Hertz, Rodewald u. Schwab; Knipping, Bolt, Valentin u. Venrath). Die Dauer der Anlaufzeit bis zum Erreichen dieses steady state ist für die einzelnen Atmungs- und Kreislaufgrößen unterschiedlich (Reindell u. Kirchhoff).

Tabelle 2. *Die Korrelations- und Regressionskoeffizienten der einzelnen Atmungs- und Kreislaufgrößen, bezogen auf das Alter bzw. Körpergewicht (KG)*

| | | Knaben | | | | Mädchen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | r | c | $b_{y:x}$ | n | r | c | $b_{y:x}$ |
| $O_2$-Aufnahme | Alter | 188 | +0,722 | 20,62*** | +57,81 | 68 | +0,283 | 2,52* | +40,15 |
| | KG | | +0,814 | 32,97*** | +81,59 | | +0,702 | 11,32*** | +70,89 |
| AMV | Alter | 188 | +0,350 | 5,46*** | + 1,40 | 68 | +0,109 | 0,90 | + 0,83 |
| | KG | | +0,519 | 9,72*** | + 1,85 | | +0,459 | 4,76*** | + 2,75 |
| Äquivalent | Alter | 188 | +0,012 | 0,16 | +0,004 | 68 | —0,049 | 0,40 | — 0,05 |
| | KG | | +0,084 | 1,16 | +0,029 | | +0,103 | 0,85 | + 0,07 |
| Puls | Alter | 163 | —0,608 | 12,29*** | — 4,83 | 67 | —0,254 | 2,21* | — 4,91 |
| | KG | | —0,486 | 8,10*** | — 4,47 | | —0,064 | 0,52 | — 0,90 |
| $O_2$-Puls | Alter | 161 | +0,885 | 51,49*** | +0,724 | 65 | +0,384 | 3,60*** | +0,512 |
| | KG | | +0,864 | 43,16*** | +0,797 | | +0,578 | 6,94*** | +0,556 |

Für die $O_2$-Aufnahme beträgt sie bei submaximalen Belastungen durchschnittlich 3—5 min, nur bei maximalen Leistungen kann sie verlängert sein (Alleröder u. Landen; Reindell, Kirchhoff u. Hauswaldt). Kinder zeigen eine Konstanz der $O_2$-Aufnahme/min im allgemeinen wesentlich früher, schon nach 3 min können 95—98% des endgültigen $O_2$-Aufnahmewertes erreicht werden (Robinson). Åstrand und Nielsen u. Hansen fanden exakte steady state-Werte nach einer Initialperiode von 4—5 min. Wir konnten in keinem Falle eine längere Anlaufzeit als 3 min feststellen, danach blieb die Sauerstoffaufnahme konstant. Trotzdem wählten wir den Zeitpunkt von 5 min nach Arbeitsbeginn zur Messung der $O_2$-Aufnahme, da dann auch das Atemminutenvolumen keine Vergrößerung mehr zeigte.

Die von uns ermittelten Werte der $O_2$-Aufnahme/min wurden für Knaben und Mädchen nach Alters- und Gewichtsgruppen aufgeschlüsselt (Tabelle 1 und Abb. 1a u. b). Dabei läßt sich eine lineare Zunahme der $O_2$-Aufnahme mit zunehmendem Alter, aber auch mit zunehmendem Körpergewicht erkennen. Die $O_2$-Aufnahme zeigt also schon bei submaximalen Belastungsstufen dieselben Beziehungen zum Alter und zum Körpergewicht, die für das maximale Sauerstoffaufnahmevermögen bekannt sind (Åstrand; Bengtsson; Kirchhoff, Reindell u.

Hauswaldt; Robinson). Da wir das Körpergewicht als Bezugsgröße für die geforderte Leistung wählten, kann man aus unseren Zahlen auch eine lineare positive Korrelation zwischen Belastung und $O_2$-Aufnahme ablesen (Tabelle 2).

Die Altersabhängigkeit der Sauerstoffaufnahme bei unseren Untersuchungen läßt sich allerdings damit erklären, daß mit zunehmendem Lebensalter auch das Körpergewicht ansteigt und ältere Kinder also eine absolut größere, wenn auch

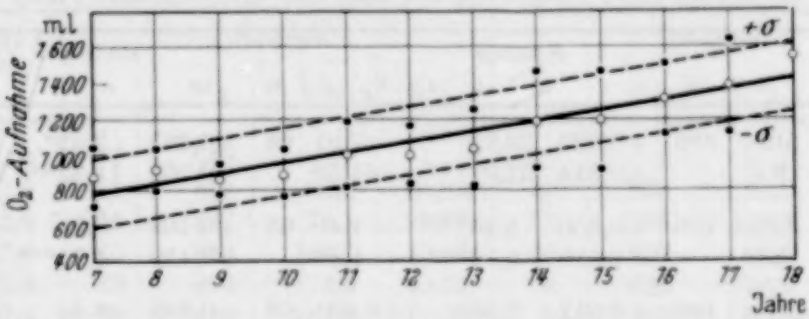



Abb. 1a. Die $O_2$-Aufnahme in steady state in Relation zum Alter bei einer ergometrischen Leistung von 1 Watt pro 1 kg Körpergewicht (Handkurbelarbeit) bei 187 Knaben und Jugendlichen

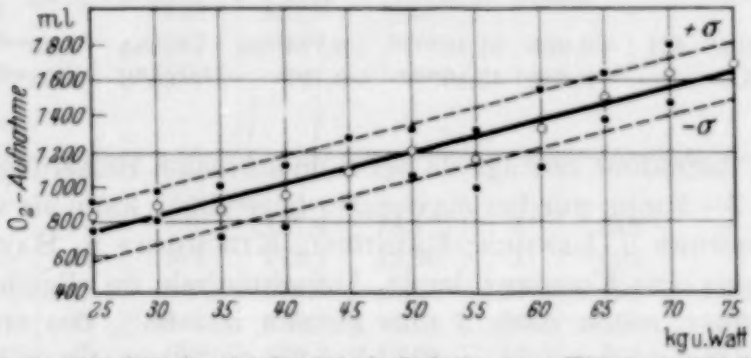



Abb. 1b. Die $O_2$-Aufnahme im steady state in Relation zum Körpergewicht bei einer ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht (Handkurbelarbeit) bei 186 Knaben und Jugendlichen

relativ gleiche Arbeit leisten mußten. Die Streuung der Einzelwerte um den jeweiligen Gruppenmittelwert ist relativ groß, bei einer Ordnung nach den Körpergewicht ist sie etwas geringer als bei den Altersgruppen. Ihr Maximum liegt bei den Altersgruppen von 13—15 Jahren. Auch das maximale Sauerstoffaufnahmevermögen zeigt nach den Angaben von Åstrand bei 12—15jährigen die größten Schwankungen. Darin spiegelt sich der individuell unterschiedliche Entwicklungsgrad der Probanden innerhalb dieser Altersstufen wider. Die Streubreite der $O_2$-Aufnahme nimmt bei Belastungen von mehr als 1 Watt/kg noch stärker zu (Reindell u. Kirchhoff).

Die von uns gefundenen Mittelwerte decken sich weitgehend mit den Befunden von Bengtsson, sie liegen aber deutlich über den Werten von Ghiringhelli u. Serafini, ohne daß Unterschiede in der Methodik eine Erklärung ermöglichten. Die italienischen Autoren sahen schon bei Belastungen von 40 Watt im steady state eine partielle Anaerobiose des

Energiestoffwechsels. Bei maximalen Leistungen steigt der $O_2$-Bedarf stärker an als die $O_2$-Aufnahme, ein Teil der Energie muß also anaerob gewonnen werden (CHRISTENSEN u. HÖGBERG). Der Übergang zu einer teilweisen anaeroben Energiegewinnung kann auch bei submaximalen unsteady state-Leistungen eintreten (CHRISTENSEN u. HÖGBERG). Die von GHIRINGHELLI u. SERAFINI gefundene Anaerobiose kann dadurch erklärt werden, daß sie zum Teil Kinder untersuchten, für die eine Belastung mit 40 oder 60 Watt eine große individuelle Leistung von $\approx$ 2 Watt pro kg Körpergewicht bedeutete. Alle Kinder unserer Untersuchungsreihe zeigten bei Sauerstoffatmung keine signifikante Änderung der $O_2$-Aufnahme. Ein spirographisches $O_2$-Defizit trat also nicht ein. Die mit einer anaerob ablaufenden Energiebildung verbundene Acidose läßt sich auch an dem Anstieg der Milchsäurekonzentration im Blut verfolgen (ÅSTRAND; MORSE, SCHLUTZ u. CASSELS; ROBINSON). Ihre Maximalwerte stellen ein Maß der sog. „anaeroben Leistungsfähigkeit" (anaerobic capacity) dar, während das maximale Sauerstoffaufnahmevermögen die „aerobe Leistungsfähigkeit" charakterisiert.

Bei Knaben ist die $O_2$-Aufnahme in allen Gewichts- und Altersgruppen etwas größer als bei Mädchen. Wegen der verhältnismäßig geringen Zahl der untersuchten Mädchen können hieraus jedoch noch keine allgemein gültigen Schlüsse gezogen werden. Signifikante Unterschiede der $O_2$-Aufnahme bei gleichen submaximalen Leistungen von Männern und Frauen wurden bisher nicht nachgewiesen. Die von GHIRINGHELLI u. SERAFINI untersuchten Knaben und Mädchen zeigten ebenfalls annähernd gleiche Werte. Ausgeprägtere Geschlechtsunterschiede bei maximalen Leistungen werden erst mit Beginn der Pubertät beobachtet (BENGTSSON; BACH; MELLEROWICZ u. a.), ÅSTRAND sah jenseits des 13. Lebensjahrs eine steilere Zunahme des maximalen Sauerstoffaufnahmevermögens bei Knaben.

Die Grenze der körperlichen Leistungsfähigkeit wird bei einer Belastung mit 1 Watt/kg in keiner Altersstufe erreicht. Da bei relativ gleicher Leistung jedes Kindes die Sauerstoffaufnahme mit zunehmendem Alter bzw. Körpergewicht ansteigt und nach ÅSTRAND, BENGTSSON und KIRCHHOFF, REINDELL u. HAUSWALDT auch das maximale Sauerstoffaufnahmevermögen dieselbe positive Korrelation zeigt, kann man annehmen, daß der in Anspruch genommene Prozentsatz der „Sauerstoffkapazität" in allen Altersstufen annähernd konstant bleibt.

Unsere Ergebnisse entsprechen weitgehend den von ÅSTRAND mitgeteilten Werten. Ein Vergleich der von ihm angegebenen Maximalwerte mit den von uns ermittelten Werten der $O_2$-Aufnahme zeigt, daß bei einer Leistung von 1 Watt/kg Kinder und Jugendliche $\approx$ 40—50% ihrer Sauerstoffkapazität ausnützen. Bei einer Leistung von 1 Watt/kg wird demnach etwa die Hälfte der $O_2$-Kapazität in Anspruch genommen. Jüngere Kinder benötigen einen etwas größeren Anteil des maximalen Sauerstoff-

aufnahmevermögens zur Bewältigung derselben Leistung. Ungünstigere Hebelverhältnisse am Ergometer können hierfür eine genügende, zwanglose Erklärung geben.

Sichere Aussagen über die individuelle Leistungsbreite sind bei einer aus dem Rahmen der ergometrischen Gesamtuntersuchung herausgelösten, isolierten Betrachtung der $O_2$-Aufnahme nur auf Grund der Bestimmung der Maximalwerte möglich (Herbst; Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt).

Nach Åstrand entspricht die Sauerstoffaufnahme bei einer Ausnützung von 50% des maximalen Sauerstoffaufnahmevermögens vollständig dem Sauerstoffbedarf. Eine Anaerobiose bzw. ein spirographisches Sauerstoffdefizit sind unter diesen Voraussetzungen nicht zu erwarten, wie wir an Hand unserer eigenen Untersuchungen bestätigen konnten.

### Das Atemminutenvolumen

Das Atemminutenvolumen (AMV) nimmt ähnlich wie die Sauerstoffaufnahme/min mit steigender steady state-Leistung linear zu (Åstrand; Bengtsson; Knipping, Bolt, Valentin u. Venrath u. a.). Bei maximalen Arbeitsleistungen kann die Ventilation allerdings stärker ansteigen als die $O_2$-Aufnahme (Christensen u. a.). Das zeigen auch die von Bartels, Bücherl, Hertz, Rodewald u. Schwab zusammengestellten Kurven für Erwachsene bei Leistungen von 150—200 Watt. Ghiringhelli u. Serafini beobachteten schon bei relativ niedrigen Belastungsstufen von 40 Watt eine stärkere Zunahme des AMV im Kindesalter.

Bei unseren eigenen Untersuchungen (Tabelle 3 und Abb. 2a u. b) fanden wir vor allem bei einer Ordnung der Einzelwerte nach dem Körpergewicht bzw. der Leistung die positive Korrelation bestätigt. Sie ist allerdings nicht so ausgeprägt wie die der $O_2$-Aufnahme, was in den kleineren Korrelationskoeffizienten zum Ausdruck kommt. Auch Bengtsson fand für das Atemzeitvolumen etwas kleinere Korrelationskoeffizienten als für die $O_2$-Aufnahme. Signifikante Geschlechtsunterschiede sind im Kindesalter nicht festzustellen. Im Gegensatz zu maximalen Arbeitsversuchen entspricht bei kleineren Leistungen die Ventilation der Mädchen im Alter von 4—13 Jahren den bei gleichaltrigen Knaben ermittelten Werten (Åstrand). Erst nach der Pubertät treten stärkere Differenzen in Erscheinung.

Deutlicher als bei der $O_2$-Aufnahme macht sich der Einfluß des Trainingszustandes bei den Atemzeitvolumina unter Arbeit bemerkbar (Bolt, Knipping, Valentin, Venrath u. a.). Der Trainierte benötigt bei gleicher Leistung und gleicher Sauerstoffaufnahme ein kleineres AMV als ein Untrainierter. Das erklärt z. T. die bei den 11—14jährigen auffallend große Streuung der Einzelwerte innerhalb der einzelnen Alters- bzw. Gewichtsgruppen. In diesem Alter ist die körperliche Entwicklung infolge

der Auswirkungen der Pubertät individuell sehr unterschiedlich. Das zeigt sich auch in der großen Streubreite der von ÅSTRAND mitgeteilten Maximalwerte des AMV in den Altersgruppen von 12—18 Jahren.

Die Initialperiode bis zum Erreichen eines steady state ist für das AMV im Gegensatz zur $O_2$-Aufnahme etwas länger (ALLERÖDER u. LAN-

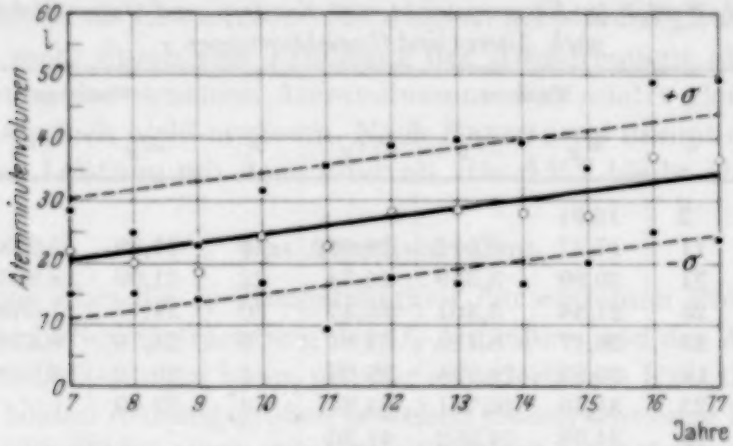



Abb. 2a. Das Atemminutenvolumen im steady state in Relation zum Alter bei einer ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht (Handkurbelarbeit) bei 184 Knaben und Jugendlichen

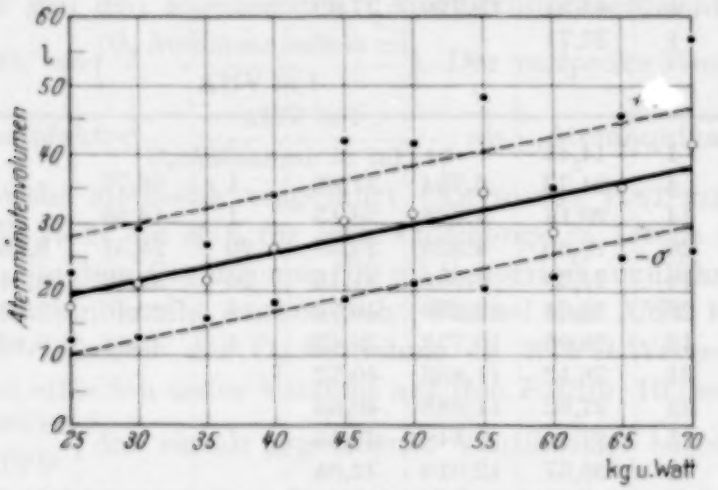



Abb. 2b. Das Atemminutenvolumen im steady state in Relation zum Körpergewicht bei einer ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht (Handkurbelarbeit) bei 185 Knaben und Jugendlichen

DEN, HERBST u. a.). ROBINSON fand bei maximalen Leistungsversuchen in der 3. Minute nur 75—90% des Höchstwertes. Auch wir konnten eine Konstanz des AMV teilweise erst nach 4—5 min feststellen. Die 5 min nach Arbeitsbeginn ermittelten Werte entsprechen aber in allen Fällen dem steady state. Unsere eigenen Werte decken sich zwar weitgehend mit den Ergebnissen von GHIRINGHELLI u. SERAFINI, ihre Werte für die Sauerstoffaufnahme liegen aber signifikant niedriger. Das entspricht für die bereits erwähnte anaerobiotische Stoffwechsellage. Das AMV nimmt

dann stärker als die $O_2$-Aufnahme zu, wenn der Energiestoffwechsel nicht mehr vollständig aerob abläuft und die entstehenden spezifischen Abbauprodukte eine stimulierende Wirkung auf die Ventilation ausüben (Asmussen u. Nielsen). Das AMV kann aus diesem Grunde selbst dann

Tabelle 3. *Das Atemminutenvolumen in Litern (BTPS) im steady state bei einer Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen, geordnet nach Alters- und Gewichtsgruppen*

| Gewichtsgruppen kg | Knaben | | | | Mädchen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ |
| 17,5—22,4 | 2 | 15,91 | | | | | | |
| 22,5—27,4 | 11 | 17,47 | 5,012 | 28,69 | 9 | 17,09 | 2,938 | 17,19 |
| 27,5—32,4 | 31 | 20,99 | 5,319 | 25,34 | 22 | 21,09 | 8,603 | 40,79 |
| 32,5—37,4 | 25 | 21,44 | 5,461 | 25,47 | 20 | 24,17 | 7,659 | 31,69 |
| 37,5—42,4 | 33 | 26,17 | 8,115 | 31,01 | 9 | 28,70 | 9,474 | 33,01 |
| 42,5—47,4 | 19 | 30,53 | 11,931 | 39,08 | 5 | 29,12 | 3,512 | 12,06 |
| 47,5—52,4 | 23 | 31,40 | 10,751 | 34,24 | 2 | 27,69 | | |
| 52,5—57,4 | 19 | 34,58 | 14,302 | 41,36 | | | | |
| 57,5—62,4 | 10 | 28,67 | 6,588 | 22,98 | 1 | 36,85 | | |
| 62,5—67,4 | 9 | 35,25 | 10,399 | 29,50 | | | | |
| 67,5—72,4 | 5 | 41,51 | 15,770 | 37,99 | | | | |
| 72,5—77,4 | 1 | 37,71 | | | | | | |
| Altersgruppen Jahre | | | | | | | | |
| 6 | 1 | 14,41 | | | | | | |
| 7 | 4 | 21,73 | 6,754 | 31,08 | 1 | 20,77 | | |
| 8 | 14 | 20,18 | 4,668 | 23,13 | 1 | 14,66 | | |
| 9 | 20 | 18,50 | 4,323 | 23,37 | 20 | 24,31 | 8,285 | 34,08 |
| 10 | 18 | 24,29 | 7,561 | 31,13 | 26 | 22,68 | 8,544 | 37,67 |
| 11 | 20 | 32,64 | 13,298 | 40,74 | 16 | 22,16 | 7,674 | 34,63 |
| 12 | 12 | 28,03 | 10,772 | 38,43 | 4 | 32,44 | 6,469 | 19,94 |
| 13 | 31 | 28,12 | 11,453 | 40,72 | | | | |
| 14 | 33 | 27,62 | 11,283 | 40,85 | | | | |
| 15 | 15 | 27,46 | 7,548 | 27,48 | | | | |
| 16 | 8 | 36,57 | 12,010 | 32,84 | | | | |
| 17 | 9 | 36,22 | 12,677 | 35,00 | | | | |
| 18 | 3 | 30,44 | | | | | | |

noch zunehmen, wenn das maximale Sauerstoffaufnahmevermögen bereits überschritten ist und der angebotene Sauerstoff nicht mehr aufgenommen und transportiert werden kann (Herbst).

Da man die geforderte Leistung von 1 Watt/kg Körpergewicht für die einzelnen Kinder als prozentual annähernd gleiche Leistung ansehen kann, war das Entstehen einer Anaerobiose bei unseren Probanden in keiner Altersstufe zu erwarten. Wie wir bereits bei der Besprechung der Sauerstoffaufnahme betonten, ist die auffallende Diskrepanz zwischen AMV

und $O_2$-Aufnahme bei den von GHIRINGHELLI u. SERAFINI untersuchten Kindern wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß sie individuell größere Leistungen vollbringen mußten. Diese Tatsache unterstreicht die besondere Eignung des Körpergewichts als Bezugsgröße bei der Wahl der geforderten Arbeitsintensität im Rahmen vergleichender Untersuchungen.

Kinder haben nach ÅSTRAND einen anderen Regulationsmechanismus der Ventilation als Erwachsene. Sie steigern bei absolut gleicher Leistung das AMV mehr durch eine Erhöhung der Atemfrequenz als durch eine Vergrößerung des einzelnen Atemvolumens. Für relativ gleiche Leistungen ist das jedoch nicht erwiesen. Nach BENGTSSON nimmt die Frequenz bei gleicher Leistung mit dem Alter ab, das AMV bleibt aber konstant.

### Das Atemäquivalent

Aussagen über die Leistungsfähigkeit der einzelnen Probanden sind bei einer isolierten Betrachtung der $O_2$-Aufnahme und des AMV bei submaximalen Belastungen kaum mit der erforderlichen Exaktheit möglich. Zwischen beiden Atmungsgrößen bestehen jedoch sehr enge Beziehungen, die durch die Bildung verschiedener Quotienten mathematisch charakterisiert werden können.

HERBST gab den sogenannten „Ausnutzungskoeffizienten der Einatmungsluft" an $\left(\frac{O_2\text{-Aufnahme/min in ml}}{\text{AMV in l}}\right)$. Der reziproke Wert wurde mit einem Zusatzfaktor $\frac{\text{AMV in l}}{O_2\text{-Aufnahme in ml} \cdot 10}$ als „Atemäquivalent" in die spirographische Methodik eingeführt (ANTHONY, KNIPPING und Mitarbeiter). Es stellt ein Maß für jene Luftmenge in Litern dar, die notwendig ist, um dem Organismus 100 ml Sauerstoff zuzuführen. ROSSIER u. MÉAN setzten in die Anthonysche Formel das AMV korrigiert auf BTPS ein, während die $O_2$-Aufnahme in STPD-Werten angegeben wurde, und erhielten unter Verzicht auf den Faktor 10 den Quotienten $\frac{\text{AMV in ml BTPS}}{O_2 \text{ in ml STPD}}$, den sie als „spezifische Ventilation" bezeichneten.

Wir haben das Atemäquivalent in Anlehnung an ANTHONY, KNIPPING u. a. nach der Formel $\frac{\text{AMV in l BTPS}}{O_2 \text{ in ml STPD} \cdot 10}$ aus den steady state-Werten 5min nach Arbeitsbeginn errechnet (Tab. 4). Die von uns gefundenen Einzelwerte schwanken bei Knaben um einen Mittelwert von $M_y = 2{,}60$ ($\sigma_y = \pm 1{,}01$, $v_y = \pm 38{,}86\%$), bei den Mädchen um $M_y = 2{,}95$ ($\sigma_y = \pm 1{,}10$, $v_y = 37{,}34\%$). Eine Abhängigkeit vom Alter oder Körpergewicht war nicht festzustellen. Das Atemäquivalent der Mädchen liegt auch in den einzelnen Alters- bzw. Gewichtsgruppen mit Ausnahme der 11jährigen über den bei Knaben ermittelten Werten. Die Atmungsverhältnisse der Mädchen erscheinen im Vergleich zu Knaben derselben Konstitutionsgruppen

weniger ökonomisch, die Atmungsluft wird nicht so stark ausgeschöpft. Auch Åstrand fand, abgesehen von den jüngsten Altersstufen, bei Knaben eine geringere Ventilation pro Liter aufgenommenen Sauerstoffs als bei Mädchen. Die Differenz betrug bei maximaler Belastung 8%.

Tabelle 4. *Das Atemäquivalent im steady state bei einer Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen, geordnet nach Alters- und Gewichtsgruppen*

| Gewichtsgruppen kg | Knaben | | | | Mädchen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ |
| 17,5—22,4 | 2 | 2,48 | | | | | | |
| 22,5—27,4 | 11 | 2,11 | 0,399 | 18,93 | 9 | 2,35 | 0,358 | 15,23 |
| 27,5—32,4 | 31 | 2,33 | 0,499 | 21,46 | 22 | 3,06 | 1,355 | 44,29 |
| 32,5—37,4 | 25 | 2,48 | 0,677 | 27,31 | 20 | 3,04 | 1,164 | 38,29 |
| 37,5—42,4 | 33 | 2,89 | 1,369 | 47,33 | 9 | 3,10 | 1,119 | 36,11 |
| 42,5—47,4 | 19 | 2,90 | 1,278 | 44,07 | 5 | 3,04 | 0,451 | 14,84 |
| 47,5—52,4 | 23 | 2,63 | 0,869 | 33,09 | 2 | 2,75 | | |
| 52,5—57,4 | 19 | 3,00 | 1,399 | 46,62 | | | | |
| 57,5—62,4 | 10 | 2,16 | 0,538 | 24,92 | 1 | 3,17 | | |
| 62,5—67,4 | 9 | 2,45 | 0,809 | 33,02 | | | | |
| 67,5—72,4 | 5 | 2,55 | 0,963 | 37,29 | | | | |
| 72,5—77,4 | 1 | 2,23 | | | | | | |
| Altersgruppen Jahre | | | | | | | | |
| 6 | 1 | 2,60 | | | | | | |
| 7 | 4 | 2,47 | 0,352 | 14,24 | 1 | 2,45 | | |
| 8 | 14 | 2,23 | 0,375 | 16,81 | 1 | 2,11 | | |
| 9 | 20 | 2,12 | 0,383 | 18,07 | 20 | 3,13 | 1,206 | 38,54 |
| 10 | 18 | 2,83 | 1,133 | 40,00 | 26 | 3,06 | 1,167 | 38,15 |
| 11 | 20 | 3,29 | 1,389 | 42,23 | 16 | 2,53 | 0,730 | 28,86 |
| 12 | 12 | 2,84 | 1,076 | 37,84 | 4 | 3,41 | 1,124 | 32,97 |
| 13 | 31 | 2,78 | 1,219 | 43,81 | | | | |
| 14 | 33 | 2,39 | 1,075 | 45,05 | | | | |
| 15 | 15 | 2,34 | 0,522 | 22,32 | | | | |
| 16 | 8 | 2,78 | 0,688 | 24,72 | | | | |
| 17 | 9 | 2,63 | 0,652 | 24,82 | | | | |
| 18 | 3 | 1,99 | 0,259 | 13,03 | | | | |

Die große Streuung der Einzelwerte in allen Altersstufen wird auch von anderen Autoren betont (Åstrand; Christensen; Neuhaus u. Renner). Die Werte unserer Untersuchungsreihe liegen in allen Fällen deutlich über den an einem Teil derselben Kinder ermittelten Ruhewerten. Dies steht in Gegensatz zu den Befunden von Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt und Neuhaus u. Renner, die bei einer leichten Arbeit günstigere Ventilationsverhältnisse als in Ruhe sahen. Allerdings sind die von den genannten Autoren mitgeteilten Ausgangswerte des

Atemäquivalents in Ruhe bereits wesentlich größer als die der von uns untersuchten Kinder (Dressler). Die nicht signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Alters- und Gewichtsgruppen unterstreichen die Bedeutung der relativ gleichen Leistung von 1 Watt/kg Körpergewicht. Die von Åstrand beobachtete Tendenz zu einer besseren Ausnutzung der Ventilation mit steigendem Lebensalter, die sich in einer Verkleinerung des Atemäquivalents bei gleicher Leistung ausdrückt, läßt sich durch unsere Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen.

## Die Herzschlagfrequenz

Die Messung der Herzschlagfrequenz (HF) ist ein wesentlicher Bestandteil der Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong und wurde im Kindesalter mehrfach in die ergometrische Untersuchung einbezogen (Åstrand; Bengtsson; Joppich u. Quednau; Kirchhoff, Reindell u. Giese; Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt; Morse, Schlutz u. Cassels; Nöcker u. Böhlau; Robinson u. a.). Sie erfordert einen relativ geringen apparativen Aufwand und kann auch ohne Kombination mit spirographischen Methoden wertvolle Aufschlüsse über die kardiale und körperliche Leistungsbreite geben (Mellerowicz u. Lerche; Müller u. a.). Die zunächst übliche Bestimmung der HF nach Beendigung der Leistung oder bei einer physikalisch nicht exakt definierbaren Arbeitsleistung konnte mit der Einführung der verschiedenen Ergometer für Hand- oder Fußkurbelarbeit durch objektivere Methoden ersetzt werden, die die Ermittlung genauerer Korrelationen ermöglichten (Christensen; Dransfeld u. Mellerowicz; Mellerowicz u. Lerche; Robinson). Während von vielen Autoren die photoelektrische Registrierung mit dem Gerät von Müller u. Himmelmann bevorzugt wird, verwendeten wir die von Dransfeld u. Mellerowicz erprobte auskultatorische Zählung, zu der wir ein Stethoskop mittels eines elastischen Gummibandes an der vorderen linken Thoraxwand befestigten. Bengtsson fand bei dieser Methode im Vergleich zu einer elektrokardiographischen Registrierung nur eine positive Differenz von 0,95 Schlägen pro min. Die von uns 5 min nach Arbeitsbeginn ermittelten Werte sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Wie Zählungen vor und nach diesem Zeitpunkt ergaben, erreichte die HF nur bei etwa 70% der von uns untersuchten Kinder eine Konstanz im Sinne des steady state. Auch Mellerowicz u. Lerche fanden bei derselben Belastung von 10—19jährigen Jugendlichen nach 6 min durchschnittlich noch keine völlige Konstanz, sondern eine stetige, wenn auch geringe Steigerung der HF. Christensen, Robinson und Tiitso u. Pehap beschrieben ein ähnliches Verhalten der Pulsfrequenz untrainierter Versuchspersonen, vor allem im Kindesalter und bei maximalen Belastungen.

Ein individuell stark wechselnder Trainingszustand kann sich bei der Streuung der Einzelwerte um den jeweiligen Mittelwert der Alters- bzw. Gewichtsgruppen bemerkbar machen. Bei unseren Untersuchungen fanden wir die größten Schwankungen der HF in den Altersgruppen von

Tabelle 5. *Die Herzschlagfrequenz/min im steady state bei einer Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen, geordnet nach Alters- und Gewichtsgruppen*

| Gewichtsgruppen kg | Knaben | | | | Mädchen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm e_y$ | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm e_y$ |
| 17,5—22,4 | 2 | 175 | | | | | | |
| 22,5—27,4 | 11 | 163 | 19,18 | 11,76 | 11 | 160 | 11,71 | 7,32 |
| 27,5—32,4 | 32 | 158 | 19,89 | 12,59 | 20 | 162 | 11,46 | 7,08 |
| 32,5—37,4 | 19 | 147 | 18,85 | 12,82 | 20 | 155 | 20,54 | 13,26 |
| 37,5—42,4 | 24 | 146 | 24,00 | 16,44 | 9 | 162 | 25,73 | 15,88 |
| 42,5—47,4 | 15 | 146 | 20,44 | 14,00 | 5 | 158 | 18,41 | 11,65 |
| 47,5—52,4 | 20 | 138 | 20,99 | 15,21 | 1 | 91 | | |
| 52,5—57,4 | 17 | 136 | 19,96 | 14,68 | | | | |
| 57,5—62,4 | 10 | 125 | 13,88 | 11,10 | 1 | 187 | | |
| 62,5—67,4 | 8 | 124 | 7,03 | 5,67 | | | | |
| 67,5—72,4 | 4 | 128 | 16,15 | 12,61 | | | | |
| 72,5—77,4 | 1 | 125 | | | | | | |
| **Altersgruppen Jahre** | | | | | | | | |
| 6 | 1 | 157 | | | | | | |
| 7 | 4 | 156 | 29,74 | 19,06 | 1 | 176 | | |
| 8 | 14 | 166 | 16,01 | 9,64 | 2 | 158 | | |
| 9 | 19 | 159 | 19,39 | 12,20 | 21 | 164 | 12,79 | 7,80 |
| 10 | 16 | 155 | 23,40 | 15,10 | 24 | 158 | 18,33 | 11,60 |
| 11 | 17 | 167 | 19,53 | 11,70 | 16 | 152 | 20,47 | 13,47 |
| 12 | 8 | 151 | 20,80 | 13,77 | 3 | 150 | | |
| 13 | 23 | 132 | 15,71 | 11,90 | | | | |
| 14 | 29 | 135 | 17,15 | 12,70 | | | | |
| 15 | 14 | 127 | 12,92 | 10,18 | | | | |
| 16 | 7 | 128 | 6,93 | 5,41 | | | | |
| 17 | 8 | 124 | 9,40 | 7,58 | | | | |
| 18 | 3 | 123 | | | | | | |

7—10 Jahren. Sie sind bei der von unseren Probanden geforderten submaximalen Leistung wesentlich ausgeprägter als an der Grenze der Leistungsfähigkeit, wie ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Angaben von Åstrand erkennen läßt. Auch bei maximalen Arbeitsversuchen ist aber nach Åstrand und Bengtsson die größte Streuung der Einzelwerte bei Kindern von 7—9 Jahren festzustellen.

Bengtsson und Christensen sahen in allen Altersstufen eine lineare Zunahme der HF mit steigender steady state-Leistung. Obwohl 8—12jährige im allgemeinen

etwas größere Maximalwerte als 13—19jährige zeigen, waren statistisch signifikante Alters- oder Geschlechtsunterschiede nicht zu ermitteln (Åstrand; Bengtsson; Robinson). Die den maximalen Pulswerten entsprechende ergometrische Leistung zeigte allerdings eine starke Abhängigkeit vom Lebensalter. Bei einer absolut gleichen Leistung ist die HF durchschnittlich um so größer, je jünger das Kind ist. Während für Erwachsene die „kritische Herzschlagfrequenz" bei 180 liegt, können Kinder Werte über 200 erreichen (Åstrand; Bengtsson; Morse, Schlutz u. Cassels). Eine übermäßige Leistungsherzschlagfrequenz könnte die diastolische Füllungsdauer so stark verkürzen, daß ein optimales Schlagvolumen des Herzens nicht mehr gewährleistet sei (Wahlund).

Bei einer mäßigen Arbeit zeigen Kinder eine wesentlich stärkere Labilität der HF als Erwachsene (Robinson).

Da wir die geforderte Leistung auf das Körpergewicht abstimmten, war zu erwarten, daß die reine Leistungs-HF bei den von uns untersuchten Kindern und Jugendlichen in allen Altersstufen annähernd gleich blieb. Bei den 7—12 Jahre alten Kindern liegen die Mittelwerte zwischen 167 und 151 Schlägen/min, bei den 13—17jährigen männlichen Jugendlichen zwischen 132 und 124/min. Im Alter von 12—13 Jahren kommt es dann zu einem Absinken der HF auf ein Niveau, das den von Mellerowicz u. Dransfeld ermittelten Werten bei Erwachsenen unter gleichen Versuchsbedingungen entspricht. Die von Mellerowicz u. Lerche mitgeteilten Befunde lassen eine ähnliche Altersabhängigkeit der Leistungs-HF geringen Grades erkennen. Die Leistung von 1 Watt/kg Körpergewicht scheint also für jüngere Kinder eine individuell etwas größere biologische Belastung zu sein als für ältere. Das kann durch eine ungünstigere Relation der Körper- und Extremitätenlänge im Vergleich zur Kurbelachsenhöhe und Kurbellänge des Ergometers bei kleinen Kindern bedingt sein.

### Der Sauerstoffpuls

In Analogie zum Atemäquivalent bzw. der spezifischen Ventilation kann man aus der Herzschlagfrequenz und der Sauerstoffaufnahme pro Minute den Sauerstoffpuls berechnen, der angibt, wieviel ml Sauerstoff pro Herzschlag aufgenommen und transportiert werden. Seine Bestimmung gibt Hinweise auf die Ökonomie der Herzarbeit (Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt; Nöcker u. Böhlau u. a.). Auch bei submaximalen Leistungen kann der $O_2$-Puls wertvolle Aufschlüsse geben (Reindell und Mitarbeiter; Schmutzler, Mellerowicz u. Carl). Die HF steht in einer linearen Beziehung zur Sauerstoffaufnahme und damit zur Leistung (Åstrand; Berggren u. Christensen). Andererseits hängt die $O_2$-Aufnahme in erster Linie von der Größe des Herzminutenvolumens ab (Christensen).

Da die einer absolut gleichen Leistung entsprechende Sauerstoffaufnahme in allen Altersstufen fast konstant ist (Åstrand; Bengtsson; Kirchhoff, Reindell u. Hauswaldt), die HF aber eine starke Alters-

abhängigkeit zeigt, muß der $O_2$-Puls um so kleiner sein, je jünger das Kind ist.

Der $O_2$-Puls kann nach Nöcker u. Böhlau als Meßgröße angesehen werden, die bei Belastung vor allem vom Schlagvolumen des Herzens

Tabelle 6. *Der $O_2$-Puls im steady state bei einer Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen, geordnet nach Alters- und Gewichtsgruppen*

| Gewichtsgruppen kg | Knaben | | | | Mädchen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ | $n$ | $M_y$ | $\pm\sigma_y$ | $\pm v_y$ |
| 17,5—22,4 | 2 | 3,66 | | | | | | |
| 22,5—27,4 | 11 | 5,03 | 0,269 | 5,34 | 9 | 4,62 | 0,387 | 8,37 |
| 27,5—32,4 | 31 | 5,77 | 0,726 | 12,59 | 20 | 4,46 | 0,687 | 15,40 |
| 32,5—37,4 | 18 | 6,32 | 0,835 | 13,20 | 20 | 5,32 | 1,021 | 19,20 |
| 37,5—42,4 | 24 | 7,00 | 1,247 | 17,82 | 9 | 5,94 | 1,150 | 19,37 |
| 42,5—47,4 | 15 | 7,63 | 1,545 | 20,25 | 5 | 6,29 | 0,974 | 15,49 |
| 47,5—52,4 | 20 | 8,70 | 1,434 | 16,48 | 1 | 11,42 | | |
| 52,5—57,4 | 17 | 8,70 | 1,508 | 17,33 | | | | |
| 57,5—62,4 | 10 | 10,84 | 1,267 | 11,69 | 1 | 5,88 | | |
| 62,5—67,4 | 8 | 11,81 | 1,139 | 9,69 | | | | |
| 67,5—72,4 | 4 | 12,43 | 1,126 | 9,06 | | | | |
| 72,5—77,5 | 1 | 13,53 | | | | | | |
| Altersgruppen Jahre | | | | | | | | |
| 6 | 1 | 3,52 | | | | | | |
| 7 | 4 | 5,72 | 1,406 | 24,58 | 1 | 4,80 | | |
| 8 | 14 | 5,49 | 0,739 | 13,45 | 1 | 4,19 | | |
| 9 | 19 | 5,45 | 0,581 | 10,66 | 20 | 4,91 | 1,055 | 21,48 |
| 10 | 16 | 5,91 | 1,038 | 17,56 | 24 | 4,90 | 0,995 | 20,31 |
| 11 | 16 | 6,22 | 0,777 | 12,49 | 16 | 5,79 | 0,978 | 16,90 |
| 12 | 8 | 6,83 | 1,142 | 16,73 | 3 | 7,31 | | |
| 13 | 22 | 8,38 | 1,445 | 17,25 | | | | |
| 14 | 29 | 8,94 | 1,722 | 19,26 | | | | |
| 15 | 14 | 9,31 | 2,336 | 25,09 | | | | |
| 16 | 7 | 10,28 | 1,710 | 16,63 | | | | |
| 17 | 8 | 10,74 | 1,681 | 15,65 | | | | |
| 18 | 3 | 12,53 | | | | | | |

beeinflußt wird. Von geringerer Bedeutung ist die Ausnutzung des Sauerstoffs in der Peripherie, die durch die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz gekennzeichnet wird (Åstrand; Reindell, Klepzig, Musshoff, Kirchhoff, Steim, Moser u. Frisch).

Wir berechneten bei 161 Knaben und 65 Mädchen den $O_2$-Puls nach der Formel $O_2\text{-Puls} = \frac{O_2\text{-Aufnahme/min in ml (STPD)}}{\text{HF pro min}}$, indem wir die steady state-Werte der $O_2$-Aufnahme 5 min nach Arbeitsbeginn auf die

gleichzeitig ermittelte HF bezogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und Abb. 3a u. b für Knaben und Mädchen getrennt und nach Alters- und Gewichtsgruppen gegliedert zusammengestellt. Für alle Gruppen ergab

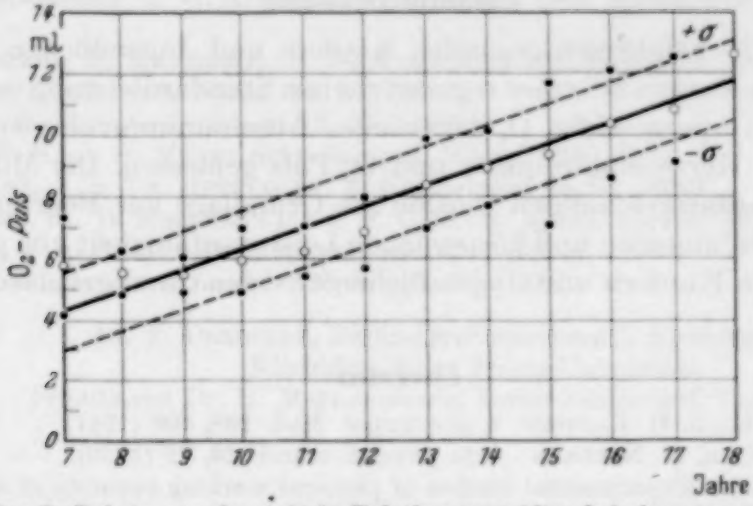



Abb. 3a. Der $O_2$-Puls im steady state in Relation zum Alter bei einer ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht (Handkurbelarbeit) bei 157 Knaben und Jugendlichen

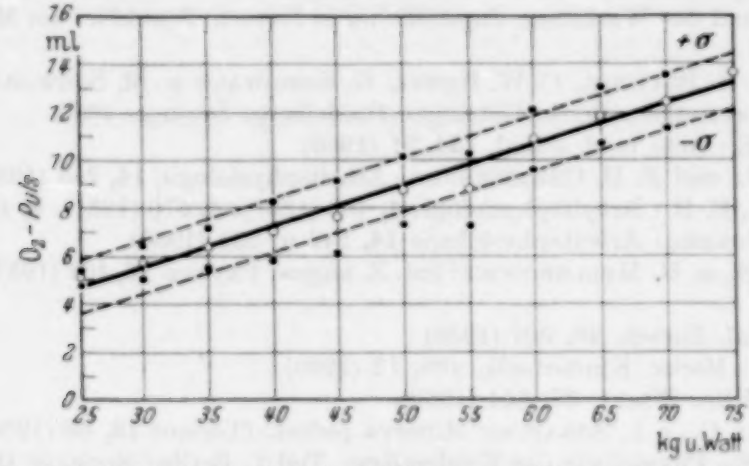



Abb. 3b. Der $O_2$-Puls im steady state in Relation zum Körpergewicht bei einer ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht (Handkurbelarbeit) bei 161 Knaben und Jugendlichen

sich eine positive lineare Korrelation des $O_2$-Pulses zu den Bezugsgrößen. Wie wir bereits bei der Besprechung der $O_2$-Aufnahme erwähnten, steigt sie linear mit der Belastung an, da sie von der absoluten Größe der Leistung abhängig ist. Die HF zeigt dagegen bei der relativ gleichen Leistung von 1 Watt/kg eine geringfügige Abnahme mit dem Alter. Diese beiden Faktoren führen also zu einer kontinuierlichen Vergrößerung des $O_2$-Pulses. Unsere Werte ergänzen die Ergebnisse von Mellerowicz u. Dransfeld, die Erwachsene untersuchten. Die Regressionslinie stimmt in ihrer Verlängerung genau mit den von uns bei Jugendlichen errechneten Werten überein.

Der $O_2$-Puls zeigt auch in unserem Untersuchungsgut signifikante Geschlechtsunterschiede. Das weist nach Åstrand auf ein größeres Schlagvolumen der Knaben hin.

## Zusammenfassung

An 256 7—18jährigen gesunden Kindern und Jugendlichen beiderlei Geschlechts wurden bei einer ergometrischen Standardleistung von 1 Watt pro 1 kg Körpergewicht $O_2$-Aufnahme, Atemminutenvolumen, Atemäquivalent, Herzschlagfrequenz und $O_2$-Puls gemessen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden als Grundlage zur Beurteilung der kardialen, pulmonalen und körperlichen Leistungsfähigkeit von gesunden und kranken Kindern und Jugendlichen errechnet und graphisch dargestellt.

## Literatur

Alleröder, H., u. H. Landen: Z. ges. exper. Med. **108,** 406 (1941).
Asmussen, E., u. M. Nielsen: Acta physiol. scand. **20,** 79 (1950).
Åstrand, P. O.: Experimental studies of physical working capacity in relation to sex and age. Kopenhagen: Munksgaard 1952.
Bach, F.: Ergebnisse von Massenuntersuchungen über die sportliche Leistungsfähigkeit und das Wachstum Jugendlicher in Bayern. Frankfurt am Main: Limpert 1955.
Bartels, H., E. Bücherl, C. W. Hertz, G. Rodewald u. M. Schwab: Lungenfunktionsprüfungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
Bengtsson, E.: Acta med. scand. **154,** 91 (1956).
Bergren, G., and E. H. Christensen: Arbeitsphysiologie **14,** 255 (1950).
Christensen, E. H.: Arbeitsphysiologie **4,** 453 (1931); **4,** 470 (1931); **5,** 463 (1932).
— and P. Högberg: Arbeitsphysiologie **14,** 249 u. 251 (1950).
Dransfeld, B., u. H. Mellerowicz: Int. Z. angew. Physiol. **16,** 464 (1957); **17,** 207 (1958).
— — Z. Kreisl.-Forsch. **48,** 901 (1959).
Dressler, F.: Mschr. Kinderheilk. **108,** 12 (1960).
Felder, O.: Klin. Wschr. **37,** 844 (1959).
Ghiringhelli, G., e L. Serafini: Minerva pediat. (Torino) **10,** 68 (1958).
Helmreich, E.: Physiologie des Kindesalters, Teil 1. Berlin: Springer 1931.
Herbst, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **162,** 33 (1928).
Joppich, G., u. H. Quednau: Mschr. Kinderheilk. **94,** 363 (1944).
Kirchhoff, H. W., H. Reindell u. J. Giese: Z. Kinderheilk. **78,** 634 (1956).
— — u. Ch. Hauswaldt: Z. Kinderheilk. **81,** 211 (1958).
Knipping, H. W., W. Bolt, H. Valentin u. H. Venrath: Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken. Stuttgart: Enke 1955.
Landen, H. C.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **4,** 565 (1953).
Mellerowicz, H., u. D. Lerche: Z. Kinderheilk. **81,** 36 (1958).
— — Int. Z. angew. Physiol. **17,** 459 (1959).
Morse, M., F. Schlutz and D. Cassels: J. appl. Physiol. **1,** 683 (1949).
Müller, E. A.: Arbeitsphysiologie **12,** 92 (1942/43); **14,** 271 (1950); **14,** 332 (1951).
Neuhaus, G., u. K. Renner: Ärztl. Wschr. **15,** 21, 50 (1960).
Nielsen, M., and O. Hansen: Zit. bei P. O. Åstrand.
Nöcker, J.: Theorie u. Praxis d. Körperkultur 1957, Sonderh. „Jugend und Sport", S. 29.

Nöcker, J. u. V. Böhlau: Münch. med. Wschr. **97**, 1517 (1955).
— — Dtsch. med. Wschr. **81**, 1923 (1956).
— — Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **24**, 225 (1958).
Reindell, H., u. H. W. Kirchhoff: Dtsch. med. Wschr. **81**, 592, 659, 1048 (1956).
— — K. Musshoff u. H. Klepzig: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **22**, 108 (1956).
— H. Klepzig, K. Musshoff, H. W. Kirchhoff, H. Steim, F. Moser, u. P. Frisch: Dtsch. med. Wschr. **82**, 613 (1957).
Robinson, S.: Arbeitsphysiologie **10**, 251 (1939).
Rossier, P. H., u. H. Méan: Schweiz. med. Wschr. **1943**, 327.
Rutenfranz, J., u. Th. Hettinger: Z. Kinderheilk. **83**, 65 (1959).
Schmutzler, H., H. Mellerowicz u. E. Carl: Z. Kreisl.-Forsch. **49**, 445 (1960).
Tiitso, M., u. A. Pehap: Arbeitsphysiologie **9**, 51 (1937).
Wahlund, H.: Acta med. scand. **123**, Suppl. 215 (1948).

Dr. F. Dressler, Berlin-Charlottenburg 1, Heubnerweg 6,
Kinderklinik der Freien Universität
Priatdozent Dr. H. Mellerowicz, Berlin-Zehlendorf, Veronikasteig 1

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 50—56 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. H. Brieger)

# Untersuchungen zur Lipidbestimmung im Blutserum nach dem Prinzip der Mikromethode von Swahn

Von

**H. Zöllner**

*(Eingegangen am 2. November 1960)*

Gesamtlipidbestimmungen haben je nach der angewandten Methodik einen unterschiedlichen Aussagewert. Die Gesamtlipide des Serums bestehen ja bekanntlich aus verschiedenen Bestandteilen, die sich chemisch und physikalisch zum Teil nicht unerheblich unterscheiden. Für die Analyse dieser Stoffe sind viele Bestimmungsmethoden ausgearbeitet worden. Es kann nicht der Zweck dieser Arbeit sein, dieselben vollständig zu zitieren.

Die Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Gesamtlipide beginnen schon bei der *Extraktion aus dem Untersuchungsmaterial*. So finden sich auch in der modernen Literatur immer wieder neue Vorschläge zur vollständigen Extraktion derselben[3, 8, 9, 31].

Nach Laszt u. Verzár[20] wird das Untersuchungsmaterial mit Äthanol/Äther extrahiert, eingedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Nach dem Verdampfen desselben werden die Gesamtlipide ausgewogen. Diese Methode ist bestechend einfach, die erhaltenen Werte sind aber wenig aufschlußreich, da es sich ja hier nur um die Bestimmung des ätherlöslichen Rückstandes nach vollständiger Extraktion handelt. Ebenfalls nur auf dem „Löslichkeitsprinzip" basiert z. B. die Methode nach Brun[6]. Eine Weiterentwicklung bedeutet die Arbeit von Rappaport u. Wachstein[29]. Hier wird der Extrakt oxydimetrisch untersucht. Am günstigsten erscheint uns die Gesamtlipidbestimmung nach Sreet[36]. Danach wird das Serum mit Äthanol/Äther behandelt, mit KOH eingedampft, angesäuert und der in Petroläther lösliche Anteil gravimetrisch bestimmt. Bei diesem Verfahren erhält man als Gesamtlipide die Summe des gesamten Cholesterins (eigentlich genauer das sog. Unverseifbare) und der gesamten Fettsäuren.

Wir benötigten ein Verfahren, das es gestattet, Fettresorptionsstudien im Kindesalter auszuführen. Für diese Zwecke stehen verschiedene Methoden zur Auswahl, die sich zum Teil auch recht gut ergänzen. So kann man z. B. mit Erfolg Bilanzuntersuchungen durchführen, wobei allerdings betont werden muß, daß dabei natürlich nur über die aufgenommene Menge des Fettes eine Aussage gemacht werden kann und der Verlauf der Resorption unbekannt bleibt.

Gibt man mit der Nahrung Konjuenöle, so lassen sich die konjugierten Fettsäuren im Untersuchungsmaterial leicht durch Photometrie im

UV-Gebiet bestimmen[16]. Eine einfache Methode zur Ermittlung des resorbierten Fettes ist die Chylomikronenzählung [4, 23], die aber leider eine zu geringe Empfindlichkeit aufweist. Genauer ist die Gesamtfettbestimmung im Blut bzw. Serum[17].

Zur Zeit werden zweifellos die exaktesten Ergebnisse durch die Gabe von radioaktiv markierten Fetten oder Fettsäuren und der Ermittlung der Strahlungsintensität im Untersuchungsmaterial erhalten[12, 19]. Im Kindesalter erscheint die Anwendung jeglicher radioaktiver Substanzen für wissenschaftliche Untersuchungen ärztlich nicht vertretbar.

Das Streetsche Verfahren war auch nach Modifikation (s. unten) nicht geeignet, Blutuntersuchungen im Kindesalter, besonders aber beim Säugling, durchzuführen. Es bestand also die Notwendigkeit, eine Mikromethode zu verwenden, die es gestattet, mit geringen Serummengen, nach Möglichkeit mit Capillarblut, zu arbeiten. Nach eingehendem Literaturstudium schien dafür das Verfahren nach SWAHN[37] geeignet.

Er unterteilt einen Streifen Chromatographiepapier in gleiche Felder und trägt in jedes Feld Serum auf. In ein Feld wird zum Vergleich eine Lösung von Triolein aufgetragen; danach läßt man trocknen und behandelt mit einer Sudanschwarzlösung, wobei sich die einzelnen Serumflecke und der Trioleinfleck proportional ihres Gehaltes an Lipiden anfärben sollen. Nach dem Trocknen der gefärbten Streifen werden sie zerschnitten und der eluierte Farbstoff photometriert. Aus den Extinktionen läßt sich dann der Gesamtlipidwert berechnen.

## Methodische Studien

Wir fanden zunächst sehr stark schwankende und meist sehr hohe Werte. Das lag daran, daß — wie inzwischen auch andere Autoren festgestellt haben[28, 30] — Triolein bei dem Färbevorgang herausgelöst wird. Wir sahen uns deshalb (analog RAFSTEDT) gezwungen, ein Vergleichsserum an Stelle des Trioleins zu verwenden. Der Lipidgehalt desselben wurde gravimetrisch ermittelt, aber nicht, wie bei RAFSTEDT nach der Brunschen Methode, sondern nach einer Modifikation des Streetschen Verfahrens.

*Reagentien:*

1. 96%iges Äthanol, das über NaOH oder KOH redestilliert wird.
2. Äther, peroxydfrei.
3. Äthanol/Äther 3:1 (v/v).
4. Petroläther (Siedebereich 30—60°). Der Petroläther wird über $^1/_{10}$ seines Volumens konzentrierter Schwefelsäure stehen gelassen. Man schüttelt ab und zu um und destilliert nach 2 Tagen ab, nachdem man die Schwefelsäure vorher im Scheidetrichter abgetrennt hat.
5. Schwefelsäure: Wasser 1:3 (v/v).
6. Filter, die man im Soxhlet mit Äther extrahiert hat.
7. Gesättigte Kalilauge.

*Ausführungen:* Zu 25 cm³ (3) läßt man langsam unter Umschütteln 1 cm³ Serum tropfen. Man kocht kurz auf (Wasserbad), kühlt rasch ab und filtriert. Danach wäscht man 3mal mit je 10 cm³ (3), versetzt das Filtrat mit 0,15 cm³ (7) und dampft bei 80° Badtemperatur bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 0,6 cm³ (5) versetzt, wobei man die gesamte Innenwand benetzt. Es wird auf dem

Wasserbad kurz erhitzt und 1mal in der Kälte mit 10 cm³ (4) und 4mal in der Siedehitze mit je 5 cm³ (4) extrahiert. Der Petroläther wird jedesmal abdekantiert und in ein 50 cm³ Zentrifugenglas, das mit einem Stopfen versehen ist, gegossen. Es wird zentrifugiert und in einen gewogenen Weithalskolben übergeführt. Jetzt spült man noch 2mal mit je 5 cm³ Petroläther nach und dampft im schwachen Vacuum bei etwa 50° Badtemperatur ein. Im Vacuumexsiccator wird bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und schließlich gewogen.

*Berechnung:* Gesamtlipide (mg-%) = Auswage (mg) · 100.

*Fehlerbreite der Methodik:* Die Fehlerbreite ist auch bei der Verwendung von nur 1 cm³ tragbar, wie aus der Streuung zu ersehen ist, die aus 20 Dreifachbestimmungen berechnet wurde[38]:

$$S^2 = \frac{\Sigma\, W_i^2}{3\,N} = 747$$

$$S = \pm 27{,}3 \text{ mg-\%}$$

(Hierbei ist $W_i$ die Variationsbreite und $N$ die Anzahl der Bestimmungen.)

Mit Hilfe des Vergleichsserums bestimmten wir nun nach folgender Vorschrift schrift die Gesamtlipide in den anderen Seren.

*Reagentien:*

1. Gesättigte Lösung von Sudanschwarz B (Merck). Es werden etwa 250 mg des Farbstoffes mit 250 cm³ 55%igem Äthanol unter Rühren und Rückfluß im Dreihalskolben zum Sieden erhitzt. Danach läßt man langsam abkühlen und filtriert durch ein hartes Filter.
2. Waschflüssigkeit: 50%iges Äthanol.
3. Elutionsflüssigkeit: 20%ige Essigsäure in abs. Äthanol.

*Ausführung:* Man schneidet Schleicher & Schüll-Papier (2043a) in Streifen von der Länge 30 cm und der Breite 4 cm. Diese Streifen werden mit Bleistift in 2 cm breite Felder unterteilt. In jedes Feld trägt man 0,02 cm³ Serum auf. 2 Felder bleiben frei und dienen als Leerwert, und in 3 Felder trägt man das Vergleichsserum auf. Nun läßt man 1 Std an der Luft trocknen und legt den Streifen 3 Std in (1). Danach läßt man die überschüssige Farblösung abtropfen und wäscht 3mal je 15 min mit (2), wobei die Leerwerte fast farblos werden. Der so behandelte Streifen wird nach dem Trocknen zerschnitten und der Farbstoff jedes Feldes mit 6 cm³ (3) 1 Std extrahiert. Bei 590 nm wird nun photometriert und danach der Lipidgehalt wie folgt berechnet:

$$\textit{Berechnung:}\ \text{Gesamtlipide (mg-\%)} = \frac{A \cdot E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Vergleich}}}$$

$A$ = Gesamtlipide (in mg-%) des Vergleichsserums. $E$ = Extinktion.

*Fehlerbreite der Methodik.* An Hand von 100 Doppelbestimmungen haben wir bei diesem Verfahren folgende Streuung erhalten[38]:

$$S^2 = \frac{\Sigma\, W_i^2}{2\,N} = 319{,}6 \quad S = \pm 17{,}9 \text{ mg-\%}$$

Um zu prüfen, ob die Zeit, die man nach dem Auftragen des Serums bis zum Einlegen der Streifen in die Färbeküvette verstreichen läßt, von Einfluß auf die Genauigkeit der Bestimmung ist, wurde das gleiche Serum mehrere Male auf dem gleichen Streifen, aber zu verschiedenen Zeiten, aufgetragen und dann wie gewöhnlich weiter behandelt (Tabelle 1).

Es ergab sich, daß die *Trocknungszeit für das Endergebnis kaum von Bedeutung* ist. Da nicht alle Seren gleichzeitig aufgetragen werden

können, läßt man aus Sicherheitsgründen am besten 1 Std vor dem Färben trocknen.

Um uns über die Brauchbarkeit der Methode noch eingehender zu informieren, haben wir bei mehreren Seren die Gesamtlipide nach der

Tabelle 1. *Prüfung eines Einflusses der Zeit auf die Ergebnisse*

| Extinktion | Zeit in Minuten (vor dem Färben) |
|---|---|
| 0,236 | 23 |
| 0,258 | 35 |
| 0,232 | 60 |
| 0,238 | 158 |
| 0,240 | 223 |
| 0,228 | 1333 |
| 0,250 | 1510 |
| 0,248 | 1592 |
| 0,251 | 1742 |
| 0,252 | 2728 |
| 0,242 | 2733 |

Tabelle 2. *Vergleich gravimetrisch und photometrisch ermittelter Werte gleicher Seren*

| A | B | | C | D | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6,6 | 6,9 | 6,2 | 2 | 6,5 |
| 2 | 6,8 | 7,4 | 7,8 | 1 | 7,4 |
| 3 | 6,8 | 7,0 | 6,4 | 4 | 6,7 |
| 4 | 5,4 | 5,5 | 5,3 | 3 | 5,45 |
| 5 | 5,3 | 5,6 | 5,2 | 6 | 5,6 |
| 6 | 5,1 | 5,5 | 5,4 | 5 | 5,1 |
| 7 | 5,8 | 6,4 | 5,6 | 8 | 5,6 |
| 8 | 6,2 | 7,4 | 7,1 | 7 | 7,3 |

In der Spalte A sind die einzelnen Seren fortlaufend nummeriert. B = Auswaagen der nach STREET bestimmten Gesamtlipide von A. C = Nr. des Serums, das mit A aufgetragen wurde. Der Wert in Spalte D wurde wie folgt erhalten: 2 Proben des Serums A und 2 Proben des Serums C wurden nach der „chromatographischen Methode" behandelt und unter Zugrundelegung des gravimetrischen Wertes — arithmetisches Mittel aus 3 Bestimmungen — von A wurde mit Hilfe der beiden Extinktionen von A und C D errechnet.

oben angegebenen Methode gravimetrisch bestimmt und sie dann paarweise gegeneinander aufgetragen. Die Tabelle 2 zeigt die dabei erzielten Werte.

Wie man sieht, wurde eine gute Übereinstimmung der nach den beiden Verfahren erhaltenen Werte erzielt. Die Methodik liefert also innerhalb der Fehlerbreite gut reproduzierbare Werte. Da es theoretisch durchaus denkbar ist, daß sich der *Lipidgehalt im Venenblut* von denen des *Capillarblutes* unterscheidet, blieb zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied besteht. Zu diesem Zweck wurden 50 Doppelbestimmungen durchgeführt und mittels der $t$-Verteilung geprüft[22]:

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s} \cdot \sqrt{\frac{N_1}{2}}, \text{ wenn } N_1 = N_2;$$

dabei wird $s$ geschätzt nach

$$S^2 = \frac{\Sigma (x_i' - \bar{x}')^2 + \Sigma (x_i'' - \bar{x}'')^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

Nach dem Einsetzen der Werte ergab sich für

$$t = 0{,}3017$$

Bei $n = 30$ entnimmt man aus einer Tabelle[22] für $t_{0,01} = 2{,}750$. Die Unterschiede fallen somit weit in den Zufallsbereich. Hieraus ergibt sich, daß die Verwendung von Capillarblut an Stelle von Venenblut statthaft ist. Dies steht im Einklang mit den Untersuchungen anderer Autoren, die den gleichen Sachverhalt für das Cholesterin nachwiesen[15].

## Diskussion

Wir sind uns durchaus bewußt, daß die Bestimmung der Gesamtlipide auf Grund der Inhomogenität des extrahierten Stoffkomplexes im allgemeinen wenig aufschlußreiche Zahlen liefert. Mit Hilfe der von uns verwendeten Methodik bestimmt man aber als „Gesamtlipide" dieSumme der gesamten Fettsäuren und das Cholesterin. Es werden also chemisch definierte Substanzen und nicht nur ein durch sein physikalisches Verhalten charakterisierbares Stoffgemisch ermittelt.

Es sind auch moderne Methoden bekannt, die es gestatten, mit relativ wenig Serum differenzierte Serumlipidanalysen durchzuführen. Hierher gehören vor allem die chromatographischen Verfahren[2, 11, 25, 42], wo sich die Gaschromatographie schon eine souveräne Rolle erobert hat[1, 7, 14, 24, 33, 34, 35]. Aber auch die spektroskopischen Bestimmungen sind von großer Bedeutung[5, 10, 13, 18, 21, 26, 32, 39, 40]. Diesen Methoden ist aber vor allem mindestens ein Nachteil eigen; sie erfordern im allgemeinen mehr Aufwand an Zeit, Geräten, Arbeitskräften und nicht zuletzt an Räumlichkeiten.

Für unsere Untersuchungen[27, 41], die als Vorversuche für spätere eingehendere Studien zu werten sind, und für fortlaufende Untersuchungen der Serumlipide im Kindes- und vor allem im Säuglingsalter ist die beschriebene Methodik wegen ihrer relativ leichten Ausführbarkeit und des verhältnismäßig geringen Aufwandes an Arbeit und Zeit zu empfehlen. Wir haben bisher etwa 2500 Analysen ausgeführt und dabei keine Störungen feststellen können.

Herrn Oberarzt Dr. med. habil. W. Plenert möchte ich für die mir erwiesene Unterstützung herzlichst danken.

## Zusammenfassung

Es wird eine in der Literatur beschriebene Gesamtlipidbestimmung den Erfordernissen entsprechend variiert und ihre Brauchbarkeit geprüft. Dabei sei hervorgehoben, daß die bei dieser Versuchsanordnung als „Gesamtlipide" bezeichneten Substanzen die Summe des gesamten Cholesterins und der gesamten Fettsäuren darstellen.

Mit Hilfe dieser Methodik ist es möglich, unter Verwendung von nur 0,02 cm³ Serum auch bei Säuglingen fortlaufende Gesamtlipidbestimmungen ohne großen Aufwand an Zeit und Geräten durchzuführen.

## Literatur


[1] Beerthuis, R. K., and J. H. Recourt: Sterol analysis by gas chromatography. Nature (Lond.) **186,** 372—374 (1960).

[2] Biegler, R., E. Böhle, W. Schrade u. W. Abt: Eine säulenchromatographische Methode zur Darstellung der unveresterten Fettsäuren des Blutes. Klin. Wschr. **38,** 532—535 (1960).

[3] Bligh, E. G., and W. J. Dyer: A rapid method of total lipid extraction and purification. Canad. J. Biochem. **37,** 911—917 (1959).

[4] Bragdon, J. H.: On the composition of chyle chylomicrons. J. Lab. clin. Med. **52,** 564—570 (1958).

[5] Brice, B. A., M. L. Swain, S. F. Herb, P. L. Nichols jr. and W. R. Riemenschneider: Standardization of spectrophotometric methods for determination of polyunsaturated fatty acids using pure natural acids. J. Amer. Oil Chemists Soc. **29,** 279—287 (1952).

[6] Brun, G.: Totalfedtbestemmelse i serum. Bibl. Laeger **131,** 197—202 (1939).

[7] Craig, B. M., and N. L. Murty: The separation of saturated and unsaturated fatty acid esters by gas-liquid chromatography. Canad. J. Chem. **36,** 1297—1301 (1958).

[8] Cremer, H.-D.: Tetrahydrofuran als Extraktionsmittel zur Lipoidbestimmung in Blut und Serum. Klin. Wschr. **27,** 755 (1949).

[9] Delsal, J.-L.: Extraction et fractionnement des lipides du sérum par les protéines sériques préalablement précipitées. C. R. Acad. Sci. (Paris) **244,** 2252—2255 (1957).

[10] Freeman, N. K.: Infrared spectroscopy of serum lipides. Ann. N. Y. Acad. Sci. **69,** 131—144 (1957).

[11] Hauss, W. H., u. G. Krickau: Papierchromatographische Analyse langkettiger Fettsäuren des menschlichen Serums. Fette Seifen Anstrichmittel **61,** 1059 bis 1064 (1959).

[12] Henning, N., H. Schön u. W. Fahsold: Untersuchungen über die Fettresorption beim Menschen. I. Mitt. Dtsch. med. Wschr. **85,** 777—781 (1960).

[13] Herdenstam, C. G.: Serum polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease. Acta med. scand. **166,** 475—486 (1960).

[14] Jart, A.: Die gas-chromatographische Trennung von Fettsäureestern. Fette Seifen Anstrichmittel **61,** 541—546 (1959).

[15] Kaplan, S. A., A. M. Yuceoglu and J. Strauss: Chemical microanalysis of capillary and venous blood. Pediatrics **24,** 270—274 (1959).

[16] Kaufmann, H. P., u. H. Dransfeld: Zur Biologie der Fette IX: Die Resorption von Konjuenölen und die Verteilung der Konjuensäuren im Fett der Versuchstiere. I. Mitt. Über die Biochemie der Konjuensäuren. Fette Seifen Anstrichmittel **62,** 73—80 (1960).

[17] — Zur Biologie der Fette IX: Die Resorption von Konjuenölen und die Verteilung der Konjuensäuren im Fett der Versuchstiere. I. Mitt. Über die Biochemie der Konjuensäuren. Fette Seifen Anstrichmittel **62,** 75 (1960).

[18] Labarrère, J. A., J. R. Chipault and W. O. Lundberg: Cholesteryl esters of long-chain fatty acids infrared spectra and separation by paper chromatography. Analyt. Chem. **30,** 1466—1470 (1958).

[19] Lamberg, B. A., M. Siurala, K. Turula, R. Hakkila and A. Harjanne: Studies with $J^{131}$-labelled fat. V. The distribution of radioactivity after intravenous injection of radioactive triolein emulsion. Scand. J. clin. Lab. Invest. **12,** 107—115 (1960).

[20] Laszt, L., u. F. Verzár: Beeinflussung der Fettwanderung durch Jodessigsäure und Nebennierenexstirpation. Biochem. Z. **285,** 356 (1936).

[21] Leupold, F., u. D. Eberhagen: Die ungesättigten Fettsäuren im menschlichen Blut. I. Die Methode zur Bestimmung der Polyenfettsäuren. Klin. Wschr. **36,** 484—486 (1958).
[22] Linder, A.: Planen und Auswerten von Versuchen. Basel-Stuttgart: Birkhäuser 1953.
[23] Ocklitz, H. W.: Chylomikrogrammstudien bei Frühgeborenen. Z. Kinderheilk. **80,** 598—606 (1958).
[24] Orr, C. H., and J. E. Callen: Separation of polyunsaturated fatty acid methyl esters by gas chromatography. J. Amer. chem. Soc. **80,** 249 (1958).
[25] Pikaar, N. A.: The determination of the higher saturated fatty acids in blood serum. Rec. Trav. chim. Pays-Bas **74,** 627—632 (1955).
[26] — and J. Nijhof: Microdetermination of the fatty acids in blood serum. Biochem. J. **70,** 52—57 (1958).
[27] Plenert, W., u. H. Zöllner: Der Einfluß des Nahrungsfettes auf die Serumlipide im Säuglingsalter. 59. Tagung der Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. 1960 (im Druck).
[28] Rafstedt, St.: Studies on serum lipids and lipoproteins in infancy and childhood. Acta paediat. (Uppsala) Suppl. **102,** 16—18 (1955).
[29] Rappaport, F., u. M. Wachstein: Vereinfachte Gesamtfettbestimmung im Blut und in den Organen. Z. ges. exp. Med. **99,** 85—86 (1936).
[30] Royer, P., H. Lestradet et W. Straub: Étude de la courbe de lipidémie chez l'enfant par la micro-méthode de Swahn. Mod. Probl. Pädiat. **2,** 100—113 (1957).
[31] Schmidt-Elmendorff, H. v.: Über die Extraktion von Lipoiden aus Serum und Geweben. Z. ges. exp. Med. **130,** 142—145 (1958).
[32] Schrade, W., R. Biegler u. C. Ott: Über den Gehalt des Blutes an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Untersuchungen an Gesunden. Klin. Wschr. **34,** 1242—1247 (1956).
[33] — E. Böhle, R. Biegler, V. Meder u. R. Teicke: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. I. Mitt. Über die Fettsäurezusammensetzung des Serumfettes beim Gesunden, Arteriosklerotiker und Diabetiker. Klin. Wschr. **38,** 126—134 (1960).
[34] — — — u. C. Sabel: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. II. Mitt. Beiträge zur Regulation der unveresterten Fettsäuren. Klin. Wschr. **38,** 707—716 (1960).
[35] — — — R. Teicke u. B. Ullrich: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. III. Mitt. Die Fettsäuren der Cholesterinester, Phospholipide und Triglyceride sowie der unveresterten Fettsäuren bei Gesunden und Arteriosklerotikern. Klin. Wschr. **38,** 739—753 (1960).
[36] Street, H.: Zit. n. Medizinische Chemie von Hinsberg u. Lang, S. 495. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1957.
[37] Swahn, B.: Studies on blood lipids. A micromethod for the determination of total lipids in serum. Scand. J. clin. Lab. Invest. **5,** Suppl. 9 (1953).
[38] Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik. 3. Aufl., Jena: Fischer 1957.
[39] Wenzel, F., U. Schiedt u. F. L. Breusch: Infrarot-spektrophotometrische Untersuchung gesättigter linearer und verzweigter Fettsäuren. Z. Naturforsch. **12b,** 71—85 (1957).
[40] Wiese, H. F., and A. E. Hansen: Semimicromethod for unsaturated fatty acids in blood serum. J. biol. Chem. **202,** 417—423 (1953).
[41] Zöllner, H., and W. Plenert: Continous registration of serum lipids in infancy and childhood and the influence of food, diseases and drugs. Intern. Symposium on „Drugs affecting lipid metabolism". Mailand 1960 (im Druck).
[42] Zotti, G. de, P. Capella u. G. Jacini: Papierchromatographie der Sterine. Fette Seifen Anstrichmittel **61,** 1114—1119 (1959).

Dipl.-Chem. H. Zöllner, Universitäts-Kinderklinik, Greifswald, Soldtmannstr. 15

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 57—65 (1961)

Aus der Kinderklinik der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. F. H. Dost)

# Untersuchungen über die proteolytische Aktivität des Magensaftes bei Kindern

Von

W. Tolckmitt

Mit 1 Textabbildung

*(Eingegangen am 9. November 1960)*

Ziel unserer Untersuchungen* über die proteolytische Aktivität des Magensaftes sollte es sein, zunächst einige grundlegende Fragen zu behandeln, um einen möglichst sicheren Maßstab für die Bewertung der proteolytischen Leistung des Magensaftes zu finden.

Freudenberg[5, 6] und Buchs[11, 12] hatten erstmalig darauf aufmerksam gemacht, daß der Magensaft noch in einem $p_H$-Bereich Eiweißsubstrate (Milch, Edestin) sogar optimal spaltet, der nach der bisherigen Ansicht für eine Pepsinwirksamkeit nicht mehr adäquat zu sein schien. Die Autoren glaubten gleichzeitig den Nachweis erbringen zu können, daß es sich hier um das Zusammenwirken von 2 Magenfermenten, von Pepsin und einem Magenkathepsin handelt. In der darüber einsetzenden Diskussion sprachen sich einzelne Autoren für** und gegen*** das Vorhandensein dieses 2. proteolytischen Fermentes im Magensaft aus. Von allen Untersuchern wurde jedoch anerkannt, daß sich die Proteolyse im Magen innerhalb eines größeren $p_H$-Bereiches vollzieht, als bisher angegeben wurde; wie ja die Eiweißspaltung im Säuglingsmagen bei einem $p_H$ zwischen 4,0 und 6,0 nur unter der Annahme jener weitgehenderen Fermentwirksamkeit verstanden werden kann.

Im Hinblick auf die einstweilen noch divergierenden Untersuchungsergebnisse über die Einheitlichkeit des proteolytischen Magenfermentes war eine Auseinandersetzung mit der Frage nach dem Vorhandensein eines katheptischen Magenfermentes bzw. eines zweiten von der Magenschleimhaut sezernierten proteolytischen Fermentes zu Beginn unserer Untersuchungen erforderlich, um für weitere Arbeiten die notwendige grundlagenmäßige Fundierung zu haben.

* Die Untersuchungen wurden veranlaßt durch den seinerzeitigen komm. Direktor der Klinik, Professor Dr. Fr. Koch.

** 3-4, 8, 16-17, 18-21

*** 7, 13, 14-15, 24, 26

Wir legten uns deshalb folgende Fragen vor, die unter entsprechender Versuchsanordnung geklärt werden sollten:

1. Wie verlaufen die proteolytischen Aktivitätskurven in den einzelnen Altersklassen der Kinder?

2. Sind die $p_H$-Optima der Proteolyse des Magensaftes in allen Altersgruppen gleich oder besteht eine statistisch zu sichernde, gesetzmäßige Verschiebung des $p_H$-Optimums der Eiweißspaltung mit zunehmendem Alter der Kinder, entsprechend der Veränderung der $p_H$-Werte des Magensaftes?

3. Verhalten sich die Magensäfte von Kindern in den verschiedensten Altersgruppen unterschiedlich bei Verwendung verschiedener Eiweißsubstrate?

4. Ist eine Aktivierung der proteolytischen Aktivität des Magensaftes von Kindern verschiedener Altersgruppen durch Thiolgruppen möglich und läßt sich damit eine etwaige katheptische Komponente des Magensaftes nachweisen?

5. Unterscheiden sich die bei einem pepsin- und kathepsinadäquaten $p_H$ gemessenen Proteolyseprodukte voneinander?

## Methodik

*Prinzip:* A. Darstellung proteolytischer $p_H$-Aktivitätskurven der Magensäfte von 35 Kindern verschiedener Altersgruppen durch Messung der Eiweißspaltung in Abhängigkeit vom $p_H$.

Erfaßt wurde ein $p_H$-Bereich von $\sim p_H$ 1,5—4,0. Als Substrate verwendeten wir Casein und Edestin. Die Bestimmungsmethoden für die Eiweißspaltung waren:

1. a) die nephelometrische Methode mit Edestin als Substrat (Messung des Substratschwundes), b) die Biuret-Methode mit Casein als Substrat (Bestimmung der gelösten Peptidbindungen),

2. die Tryptophanbestimmungsmethode mit Casein als Substrat (Messung des aus Casein freigesetzten Tryptophans als Maß für die Spaltprodukte der Proteolyse).

B. Versuch einer Aktivierung der proteolytischen Fermentwirksamkeit der Magensäfte durch Zusatz von Glutathion und Cystein zu den Fermentansätzen.

C. Untersuchungen der durch die Proteolyse entstandenen Eiweißspaltprodukte mit Hilfe der Ringchromatographie und der absteigenden Papierchromatographie. Die nachgewiesenen Peptide wurden zur Identifizierung einer Säurehydrolyse unterworfen.

*Ausführung:* Es gelangten die Magensäfte von 35 Kindern der Altersgruppen 0—6, 6—12 Monate, 1—3, 3—6, 6—14 Jahre zur Untersuchung. Jede Altersgruppe bestand aus 6—8 Kindern. Die Kinder erhielten nüchtern je nach Alter 100—200 ml ungesüßten* Fencheltee durch die Sonde. Nach etwa 20 min erfolgte die Ausheberung des mit dem Tee vermischten Magensaftes. (Da es uns nicht auf die Erfassung der proteolytischen Gesamtleistung des Magens, sondern nur auf die Darstellung der proteolytischen Aktivitätskurven bzw. auf den qualitativen Nachweis von Proteolyseprodukten ankam, war eine Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors des Magensaftes durch den Tee oder eine Berücksichtigung der Entleerungsquote

* Zusatz von Zucker muß wegen der Störung der Tryptophanmethode durch Auftreten der Bräunungsreaktion (Maillard-Reaktion) vermieden werden.

des Magens nicht erforderlich). Die Menge des Ausgeheberten mußte mindestens 25 ml betragen, um für sämtliche Bestimmungen ausreichend zu sein. Für die Durchführung aller Ansätze verwendeten wir einen Universalpuffer weitgehendst konstanter Ionenstärke[25], um einen durch wechselnde Ionenkonzentration bedingten Einfluß auf die fermentative Spaltung bei den verschiedenen $p_H$-Stufen tunlichst auszuschalten.

**A. Proteolytische $p_H$-Aktivitätskurven.** Die Eiweißkörper (Casein (HAMMARSTEN) und Edestin) wurden derart gelöst, daß man nach Zugeben von HCl ein Ausgangs-$p_H$ von etwa 1,5 erreichte. Die Eiweißlösungen wurden dann in dem unten angegebenen Mengenverhältnis in der Weise mit Puffer versetzt, daß die $p_H$-Differenzen zwischen den einzelnen zur Bestimmung kommenden Fermentansätze einer Untersuchungsreihe von $p_H$ 1,5—4,0 nicht größer als etwa 0,2 $p_H$-Einheiten waren. Demgemäß gehörten zur Darstellung einer $p_H$-Aktivitätskurve im genannten $p_H$-Bereich jeweils 13—15 Spaltansätze. Die Eiweißspaltung wurde in diesen Ansätzen jeweils mit den 3 nachfolgend angegebenen Bestimmungsmethoden geprüft.

*1. a) Spaltansatz für die nephelometrische Bestimmung:* 4,5 ml Puffer entsprechender $p_H$-Stufen, 0,5 ml Edestinlösung 5%, 0,2 ml Magensaft, Spaltungszeit meist 10 min bei 37° C. Die nephelometrische Bestimmung erfolgte nach der von BUCHS[6] modifizierten Methode von STERN[22] und EGE[9].

*b) Spaltansatz für die Biuret-Methode:* 4,5 ml Puffer entsprechender $p_H$-Stufen, 1,5 ml Caseinlösung 7‰, 0,2 ml Magensaft, Spaltungszeit meist 30 min bei 37° C. Die Buiret-Bestimmung erfolgte nach der von BRAMSTEDT[3] angegebenen Modifikation des Verfahrens nach KÖCHER u. FRANK[10].

*2. Spaltansatz für die Tryptophanbestimmung:* 3,0 ml Puffer entsprechender $p_H$-Stufen, 1,0 ml Caseinlösung 14‰, 0,5 ml Magensaft, Spaltungszeit meist 1 Std bei 37° C. Die Tryptophanbestimmung erfolgte nach der Methode von WINKLER[27], wobei wir den Gesamtansatz jeweils mit 0,7 ml 70% Trichloressigsäure fällten, um nicht durch eine zu starke Verdünnung zu geringe Extinktionen zu erhalten. 2 ml des Filtrates wurden für die Bestimmung verwendet. (Die Glyoxylsäure wurde von uns nach der Methode von BENEDICT[1] hergestellt.)

Es wurden bei sämtlichen Spaltansätzen der genannten Methoden stets Doppelbestimmungen durchgeführt. Der mittlere Fehler lag bei allen Bestimmungsmethoden höchstens bei $\pm 5\%$.

**B.** Um zu untersuchen, ob eine Aktivierung der proteolytischen Fermentwirkung des Magensaftes durch Thiolgruppen möglich ist, wurde den Spaltansätzen 1 b) und 2 in demselben $p_H$-Bereich von 1,5—4,0 Cystein und Glutathion in einer Konzentration von 4—50 mM bzw. 2—4 mM zugesetzt.

**C.** Zur qualitativen Darstellung der Proteolyseprodukte bedienten wir uns 1. der Ringchromatographie unter Verwendung eines runden Glasgefäßes von 25 cm ∅ und eines in seinem Mittelpunkt stehenden Wattedochts zur Führung des Lösungsmittels. Die zur Untersuchung gelangenden Substanzen wurden auf einen auf das Chromatographiepapier gezeichneten Kreis mit einem Radius von 1,5 cm aufgetragen, dessen Mittelpunkt der Wattedocht mit dem Lösungsmittel bildet.

Außerdem führten wir 2. Versuche mit der absteigenden Papierchromatographie durch. Bei allen Versuchen liefen die das Casein zusammensetzenden Aminosäuren als Kontrollaminosäuren unter gleichen Bedingungen mit.

Der Spaltansatz 2. diente als Ausgangssubstrat für die papierchromatographischen Untersuchungen. Die Spaltung wurde bei $p_H$ 2,0—2,2 als pepsinadäquatem $p_H$-Bereich und bei $p_H$ 3,3—3,5, einem kathepsinadäquaten $p_H$-Bereich, chromatographisch verfolgt. Die hierbei angesetzten Spaltungszeiten lagen zwischen 3 und 24 Std.

Chromatographisch untersucht wurden:

α) je nach Spaltungsgrad unterschiedliche, gut nachweisbare Mengen des unveränderten Spaltansatzes,

β) das nach Zusatz von 96% Alkohol im Verhältnis 4:1 enteiweißte und unter Vakuumdestillation eingeengte Filtrat des Spaltansatzes,

γ) das HCl-hydrolysierte Eluat von chromatographisch angefärbten Zonen zur Identifizierung der Peptide. Dabei wurden die nach α) und β) erhaltenen Substrate strichförmig auf das Chromatographiepapier aufgetragen*. Nach beendeter Laufzeit des Lösungsmittels (Butanol: Eisessig: Wasser = 2:1:1) und Trocknung wurde nur eine Hälfte der Laufbande zur Markierung gefärbt. Die den gefärbten Kontrollflecken entsprechenden Bezirke eluierten wir mit destilliertem Wasser, engten nochmals im Vakuum ein (auf etwa 0,2 ml) und führten die Säurehydrolyse mit 6 nHCl im Schmelzrohr bei 110° C über 24—48 Std durch. Wir hatten damit die Möglichkeit, das Vorliegen von Peptiden nachzuweisen und die an ihrer Zusammensetzung beteiligten Aminosäuren zu bestimmen.

## Ergebnisse

Da eine Reproduktion sämtlicher Diagramme (etwa 2900 Meßwerte) nicht möglich ist, müssen wir uns auf eine summarische Zusammenfassung der Ergebnisse beschränken. Sämtliche nach den jeweils 3 Methoden (nephelometrische, Biuret- und Trytophan-Methode) ermittelten proteolytischen $p_H$-Aktivitätskurven der untersuchten Magensäfte der Kinder *aller* Altersklassen verlaufen eingipfelig. Abb. 1 mag als Prototyp für den Kurvenverlauf der Aktivitätskurven in allen Altersgruppen gelten.

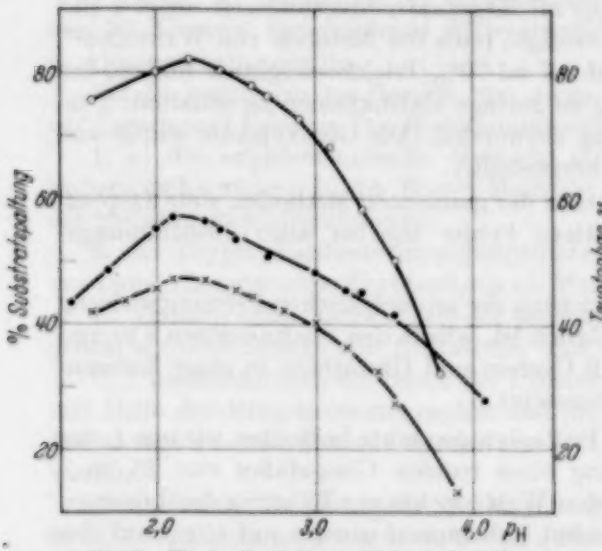



Abb. 1. Proteolytische $p_H$-Aktivitätskurven vom Magensaft eines 9 Monate alten Säuglings. Verwendete Substrate: Casein und Edestin. o——o Edestinspaltung in Prozent der Ausgangslösung (nephelometrische Methode), •——• Caseinspaltung in Prozent der Ausgangslösung (Biuret-Methode), ×——× Caseinspaltung in γ Tryptophan (Tryptophanmethode) s. Text

Die Biuret- und Tryptophankurven bei der Caseinspaltung sind in ihrem absteigenden Teil etwas ausladender als die nephelometrisch bestimmten Kurven bei der Edestinspaltung, lassen also eine Proteolyse in einem $p_H$-Bereich über 3 stärker in Erscheinung treten. In keinem Falle lassen sich jedoch 2 Maxima — oder etwa sogar 2 Gipfel gleich hoher proteolytischer Aktivität — in einem Bereich von $p_H$ 1,5—4,0 durch die Aktivitätskurven nachweisen. Dabei ist, vom ferment-

* Da die Identifizierung von Peptiden bzw. auch der frei vorliegenden Aminosäuren auf dem Wege der Ringchromatographie ungünstiger war, wählten wir für die nähere Differenzierung vorzugsweise die absteigende Papierchromatographie.

kinetischen Standpunkt aus betrachtet, die Relation zwischen Substratkonzentration, Fermentmenge (Magensaftaktivität) und Zeit ohne wesentlichen Einfluß auf das $p_H$-Optimum. Auch bei Änderung des Substrat-Ferment-Zeit-Verhältnisses ließen sich nie doppelgipfelige Kurven erhalten.

Die Tabelle gibt die Mittelwerte der $p_H$-Optima der Proteolyse in den einzelnen Altersgruppen der Kinder wieder. Aus den Daten geht hervor,

Tabelle. *Mittelwerte (M) der $p_H$-Optima der Eiweißspaltung durch Magensaft von Kindern der verschiedenen Altersgruppen*

| Altersgruppen | 1 M der $p_H$-Optima | 2 M der $p_H$-Optima | 3 M der $p_H$-Optima |
|---|---|---|---|
| 0—6 Monate | 2,34 ± 0,08* | 2,18 ± 0,10 | 2,60 ± 0,10 |
| 6—12 Monate | 2,33 ± 0,10 | 2,17 ± 0,12 | 2,47 ± 0,07 |
| 1—3 Jahre | 2,30 ± 0,10 | 2,23 ± 0,10 | 2,49 ± 0,09 |
| 3—6 Jahre | 2,23 ± 0,08 | 2,26 ± 0,09 | 2,43 ± 0,10 |
| 6—14 Jahre | 2,42 ± 0,10 | 2,30 ± 0,08 | 2,57 ± 0,08 |

1. Biuret-Methode (Substrat: Casein)
2. Tryptophanmethode (Substrat: Casein)
3. Nephelometrische Methode (Substrat: Edestin)

* Mittlerer Fehler des Mittelwertes.

daß das $p_H$-Optimum der Eiweißspaltung des Magensaftes in allen Altersgruppen weitestgehend gleich ist und damit eine Abhängigkeit des $p_H$-Optimums vom Alter der Kinder nicht besteht. Es zeigt sich, daß bei Verwendung zweier verschiedener Substrateiweißkörper (Edestin und Casein) entsprechend auch jeweils 2 $p_H$-Optima der Spaltung vorhanden sind, daß es jedoch bei beiden Substraten zu keiner altersabhängigen Verschiebung dieser $p_H$-Optima kommt. Das $p_H$-Optimum der nach der Biuret-Methode gemessenen Caseinspaltung liegt unter den gegebenen Bedingungen der Fermentansätze bei $p_H$ 2,33, bei der Tryptophanbestimmung bei $p_H$ 2,23, das $p_H$-Optimum der Edestinspaltung (nephelometrische Methode) bei $p_H$ 2,55. Eine Aktivierung der proteolytischen Spaltung durch Cystein oder Glutathion ist nicht nachweisbar.

Bei der Ringchromatographie wie bei der absteigenden Papierchromatographie erhalten wir *übereinstimmend* bei $p_H$ 2,0—2,2 und bei $p_H$ 3,3 bis 3,5 gleichartige Farbbilder der Proteolyseprodukte und zwar innerhalb *aller* Altersgruppen, so daß wir auf identische Abbauprodukte in beiden $p_H$-Bereichen schließen müssen. Auf dem Wege der absteigenden Chromatographie lassen sich lediglich Leucin, Methionin, Glutaminsäure, Alamin und Tyrosin als frei vorliegende Aminosäuren sicher nachweisen. Im wesentlichen scheinen die Spaltprodukte (nach 3—24stündiger

Einwirkungszeit vom Magensaft auf das Caseinsubstrat) in Form von Peptiden vorzuliegen, die durch die Säurehydrolyse* chromatographisch näher zu differenzieren sind. Es lassen sich nach 24stündiger Spaltungszeit 3 Arten von Peptiden in ihrer Aminosäurenzusammensetzung bestimmen:

Peptid I: Rf-Wert 0,20: Leucin, Valin, Methionen, Prolin, Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Histidin.

Peptid II: Rl-Wert 0,26: Leucin, Methionin, Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Histidin.

Peptid III: Rl-Wert 0,30: Glutaminsäure, Asparaginsäure, Threonin, Glykokoll.

Bemerkenswerterweise sind die bei $p_H$ 2,0—2,2 und die bei $p_H$ 3,3—3,5 nachgewiesenen Peptide in ihrer Aminosäurenzusammensetzung völlig identisch, weisen also in diesen $p_H$-Bereichen die oben genannte Aminosäurenzusammenstellung auf.

## Diskussion der Ergebnisse

Wenn wir auch mit allen 3 Methoden eine Eingipfeligkeit der $p_H$-Aktivitätskurven nachweisen konnten, so glauben wir doch, dieser Tatsache in Hinblick auf die Beurteilung der Einheitlichkeit der Magenprotease nicht *zu* viel Bedeutung beimessen zu müssen. In der Diskussion über die Frage nach dem Vorliegen von 2 proteolytischen Fermenten im Magensaft** kann die Eingipfeligkeit der Aktivitätskurven nicht beweisend für das Vorhandensein nur eines einzigen Fermentes sein, da durch einen Summationseffekt der Kurven beider Fermente die Resultierende durchaus eingipfelig sein könnte. Die Kurve müßte sogar — zumindest bei Verwendung der Substrate Casein und Edestin — eingipfelig sein, wenn man nicht mit einem sehr steil abfallenden Verlauf der Kurven im Überschneidungsgebiet rechnen will.

Aufschlußreicher erschien uns deshalb eher die Frage, ob sich mit zunehmendem Alter eine Änderung im $p_H$-Optimum der Proteolyse zeigt, die uns entweder Rückschlüsse auf ein mit dem Alter sich änderndes Mengenverhältnis der vermuteten 2 Fermente ziehen ließe bzw. einen Hinweis auf das Spaltungsoptimum verschiebende Begleitstoffe geben könnte. Die Annahme einer Verschiebung des $p_H$-Optimums mit zunehmendem Alter der Kinder erschien zunächst naheliegend, da ja sowohl die aktuelle als auch die potentielle Acidität des Magensaftes im Verlauf des Kindesalters zunimmt.

Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, daß das Optimum der Eiweißspaltung des Magensaftes in allen Altersgruppen etwa gleich ist. Es liegen

* Bei der Säurehydrolyse muß man allerdings mit einer Zerstörung etwa vorhandenen Tryptophans rechnen.

** 2-4,8,16-17,18-21,24,7,12,14-15,26

geringfügige Schwankungen des $p_H$-Optimums — unabhängig vom Alter — von Individuum zu Individuum vor, deren Ursache wir nicht näher untersuchten. Man muß demnach wohl annehmen, daß eine Determination des $p_H$-Optimums und damit des proteolytischen Fermentmechanismus des Magensaftes von der Geburt an vorliegt. Die Unterschiede in den mit den 3 Methoden bestimmten $p_H$-Optima sind substratbedingt bzw. liegen zu einem gewissen Teil wohl gleichzeitig auch in der jeweils unterschiedlichen Art der Bestimmung begründet.

Im Gegensatz zu den von BRAMSTEDT[4] vorgenommenen Untersuchungen an *Erwachsenen* finden wir bei $p_H$ 2,0 die gleichen Aminosäuren und Peptide als Proteolyseprodukte wie bei $p_H$ 3,5. Diese in beiden $p_H$-Bereichen papierchromatographisch nachgewiesenen Spaltprodukte sind unter unseren Untersuchungsbedingungen innerhalb jeder Altersgruppe gleich. Außerdem können wir bei Kindern 3 Peptide nachweisen, von denen Peptid 1 etwa dem von BRAMSTEDT beschriebenen, allein nachweisbaren Peptid bei Erwachsenen entspricht.

Wie weit es sich bei dem genannten und den weiter von uns nachgewiesenen Peptiden, bei denen wir nur eine qualitative Angabe der vorliegenden Aminosäuren machen können, um Komplexe verschiedenster Aminosäurekombinationen handelt, läßt sich durch diese Untersuchungen nicht beurteilen. Gleichfalls können wir z. Z. noch keine sicheren Aussagen über den Verbleib weiterer, im Casein noch enthaltener Aminosäuren machen. Weitere Untersuchungen im Rahmen dieser Frage sind im Gange und haben zum Ziel, den Prozeß der Proteolyse im Magen im zeitlichen Ablauf an Hand der Spaltprodukte zu verfolgen.

Wir haben bisher noch keine befriedigende Erklärungsmöglichkeit für diese Unterschiede bei den Proteolyseprodukten von Kindern und Erwachsenen. Altersbedingte Unterschiede wären denkbar, sind aber in Hinblick auf unsere Ergebnisse bei Kindern höherer Altersstufen weniger wahrscheinlich; es sei denn, man würde eine Änderung der Fermentwirksamkeit (z. B. durch hemmende bzw. aktivierende Begleitstoffe) vom Kindesalter (14 Jahre) zum Erwachsenenalter hin annehmen. Man könnte andererseits versuchen, die Unterschiede vom Standpunkt der Fermentkinetik aus zu erklären. Jedoch muß dem gegenübergehalten werden, daß die chromatographischen Resultate trotz eines wechselnden Ferment-Substrat-Verhältnisses bei jeweils maximaler Spaltungszeit die gleichen blieben.

Die Untersuchungen der proteolytischen $p_H$-Aktivitätskurven ergeben also bisher genauso wenig wie die chromatographischen Ergebnisse über die Eiweißspaltprodukte bei $p_H$ 2,0 und 3,5 und die Aktivierungsversuche des Magensafts durch Thiolgruppen einen Anhalt für das Vorliegen zweier Fermente im Magensaft. Alle Untersuchungen schließen aber das Vorhandensein einer zweiten proteolytischen Komponente im Magensaft nicht aus, zumal dann nicht, wenn man als zweite Komponente etwa an das Kathepsin A denken würde. Es wären dann nämlich auch identische

Spaltprodukte zu erwarten, da Kathepsin A die gleichen Peptidbindungen wie Pepsin löst. Die einzig mögliche Klärung dieser Frage wäre durch die Kristallisation beider Komponenten gegeben.

Nach einer kürzlich erschienenen Arbeit amerikanischer Autoren[23] soll eine Kristallisation eines zweiten proteolytischen Ferments, das sie Gastricsin nennen, gelungen sein. Eine Stellungnahme zu diesen Ergebnissen ist von anderer Seite bisher noch nicht erfolgt. Versuche unsererseits, auch auf einem anderen methodischen Wege eine Trennung und Kristallisation der möglichen zweiten Fermentkomponente herbeizuführen, sind in Angriff genommen.

## Zusammenfassung

1. Der Verlauf der proteolytischen $p_H$-Aktivitätskurven des Magensaftes von Kindern der verschiedensten Altersgruppen ist unter Verwendung der Substrate Casein und Edestin eingipfelig.

2. Eine altersabhängige Verschiebung des $p_H$-Optimums der proteolytischen Magensaftaktivität — parallel zur Verschiebung der Magensaftacidität mit zunehmendem Alter der Kinder — ist nicht feststellbar.

3. Das Verhalten des Magensaftes der Kinder innerhalb der verschiedenen Altersgruppen den Substraten Casein und Edestin gegenüber ist gleichartig.

4. Eine Aktivierung der Magensäfte durch Thiolgruppen ist nicht möglich.

5. Auf Grund unserer papierchromatographischen Untersuchungen der Proteolyseprodukte können wir 3 Peptide und 5 in freier Form vorliegende Aminosäuren identifizieren.

6. Die bei pepsin- ($p_H$ 2,0—2,2) und kathepsin- ($p_H$ 3,0—3,5) adäquatem $p_H$ bestimmten Proteolyseprodukte sind identisch.

7. Die bisherigen Untersuchungen müssen die Frage nach dem Vorliegen zweier Magenfermente noch offenlassen.

## Literatur

[1] Benedict, S. R.: J. biol. Chem. **6**, 51 (1909).
[2] Bramstedt, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **197**, 537 (1950).
[3] — Medizinische **1953**, 675.
[4] — u. G. Kröger: Medizinische **1954**, 1216.
[5] Buchs, S.: Ann. paediat. (Basel) **156**, 1 (1940).
[6] — Die Biologie des Magenkathepsins. Basel-New York: Karger 1947.
[7] Crebolder, A. J. M., Chr. Engel u. C. J. Otten: Enzymologia **15**, 103 (1951).
[8] Demole, M., et G. Milhaud: Arch. Mal. Appar. dig. **38**, 1186 (1949).
[9] Ege, R.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **127**, 125 (1923); **143**, 159 (1925).
[10] Frank, H., u. P. H. Köcher: Dtsch. Arch. klin. Med. **197**, 181 (1950).
[11] Freudenberg, E.: Enzymologia **8**, 385 (1940).
[12] — u. S. Buchs: Schweiz. med. Wschr. **70**, 249 (1940).
[13] Geilenkirchen, W. L. M., u. P. F. Elbers: Enzymologia **14**, 304 (1950).
[14] Masch, L. W., u. J. Huchting: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **301**, 49 (1955).
[15] — — Arzneimittel-Forsch. **7**, 12 (1957).

[16] Merten, R., u. H. Ratzer: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **10**, 87 (1950).
[17] — U. Kleffner u. H. Ratzer: Klin. Wschr. **27**, 587 u. 635 (1949).
[18] Milhaud, D., u. J. Epiney: Helv. med. Acta **16**, 244 (1949).
[19] — — Gastroenterologia (Basel) **77**, 193 (1951).
[20] — et R. O. Prudhomme: Ann. Inst. Pasteur **77**, 333 (1949).
[21] — et L. Lepine: Ann. Inst. Pasteur **77**, 335 (1949).
[22] Stern, K. G.: Biochem. Z. **236**, 464 (1931).
[23] Tang, J., St. Wolf, R. Caputto and R. E. Trucco: J. biol. Chem. **234**, 1174 (1959).
[24] Taylor, W. H.: Biochem. J. **71**, 73, 373 u. 384 (1959).
[25] Teorell, T., u. E. Stenhagen: Biochem. Z. **299**, 416 (1938).
[26] Tolckmitt, W.: Biochem. Z. **325**, 389 (1954).
[27] Winkler, S.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **228**, 50 (1934).

Dr. W. Tolckmitt, Universitäts-Kinderklinik, Gießen, Klinikstraße 28

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 66—71 (1961)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Klinke)

# Azurgranulierte Lymphocyten in Venen- und Capillarblut kranker Kinder

Von

Ingrid Becker und Jörn Gleiss

Mit 2 Textabbildungen

*(Eingegangen am 26. Oktober 1960)*

Die Zellforschung der letzten Jahre hat eine Fülle neuer Erkenntnisse gebracht. Die Lymphocyten werden danach als spezialisierte Zellen aufgefaßt, die Nucleoproteine aufbauen, aufbewahren und transportieren. Die Bildung dieser (deshalb auch als Trephocyten[5]) bezeichneten Zellen in Milz, Intestinum und Lymphknoten weist enge Beziehungen zum normalen und pathologischen Eiweißstoffwechsel auf. Periphere Lymphknoten vermögen Eiweiß aus Gewebsflüssigkeit im Cytoplasma von Lymphocyten und Plasmazellen zu resynthetisieren. Sie sind dadurch wesentlich an der Regulation des Plasmaeiweißspiegels beteiligt[5]. Eine Reihe von morphologischen, elektronenoptischen und histochemischen Arbeiten hat die besondere Bedeutung der Granula als Zellorganellen unterstrichen[1, 2, 3, 6, 7, 8]. Allerdings behandelt die Mehrzahl die Granula solcher Zellen, die schon lichtoptisch deutlich granuliert sind, so eosinophile Granula[1], solche in Mastzellen[10] oder Granula in Fibrocyten[4].

Bei unseren lichtoptischen Untersuchungen über die besondere Rolle azurgranulierter Lymphocyten im Rahmen der Infektabwehr des Kindes war die Frage entstanden, ob sich vielleicht schon aus dem Verhalten dieser Lymphocyten Hinweise auf Synthese und Transport von Plasmaproteinen gewinnen ließen[2, 3].

Wenn es gelingen würde, in 2 voneinander getrennten, simultan aus verschiedenen Abschnitten der Blutbahn entnommenen Blutproben desselben Kindes Gemeinsamkeiten oder aber bestimmte Unterschiede nachzuweisen, so ließe sich damit die Rolle der azurgranulierten Lymphocyten beurteilen. Dazu schien uns die gleichzeitige Untersuchung von venösem und capillarem Blut kranker Kinder besonders geeignet, weil bei ihnen immunologische Vorgänge eindrucksvoller sind und weil die Lymphocyten mehr im Vordergrund stehen als im Erwachsenenalter.

## Methodik

Bei 47 Kindern, die im Alter von 2 Monaten bis 13½ Jahren mit Infektionskrankheiten und grippalen Erkrankungen der Atemwege klinisch behandelt wurden, konnten je 87 Venen- und Capillarblutproben untersucht werden. Die Kinder litten in der Hauptsache an virusbedingten Infektionen wie Masern, Mumps, Hepatitis, Meningitis serosa, Nephritis und Pneumonien. Die Blutentnahmen erfolgten immer zwischen 9 und 11 Uhr aus weitgehend ungestauten Arm- bzw. Kopfvenen sowie aus einer unbehandelten Fingerbeere zumeist der — auf die Armvene bezogen — gleichseitigen Hand. Außer je 3 dünnen Objektträgerausstrichen von jeder Blutprobe wurde Venenblut zur Bestimmung der Serumproteine, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Kolloidstabilität entnommen. Die fixierten Ausstriche wurden nach MAY-GRÜNWALD gefärbt; anschließend wurden 200 weiße Blutzellen und zusätzlich 200 Lymphocyten in mehreren Ausstrichen mit der lichtoptisch stärksten Vergrößerung binocular ausgezählt. Die Untersuchungen wurden in den Monaten Dezember 1959 bis März 1960 durchgeführt.

## Ergebnisse

Als typische Beispiele von Azurlymphocytose in Venen- und Capillarblut sind in den Abb. 1a und 1b die Befunde bei 3 kranken Kindern im Alter von 3, 8 und 11 Jahren im Verlauf gut umrissener Krankheitsbilder

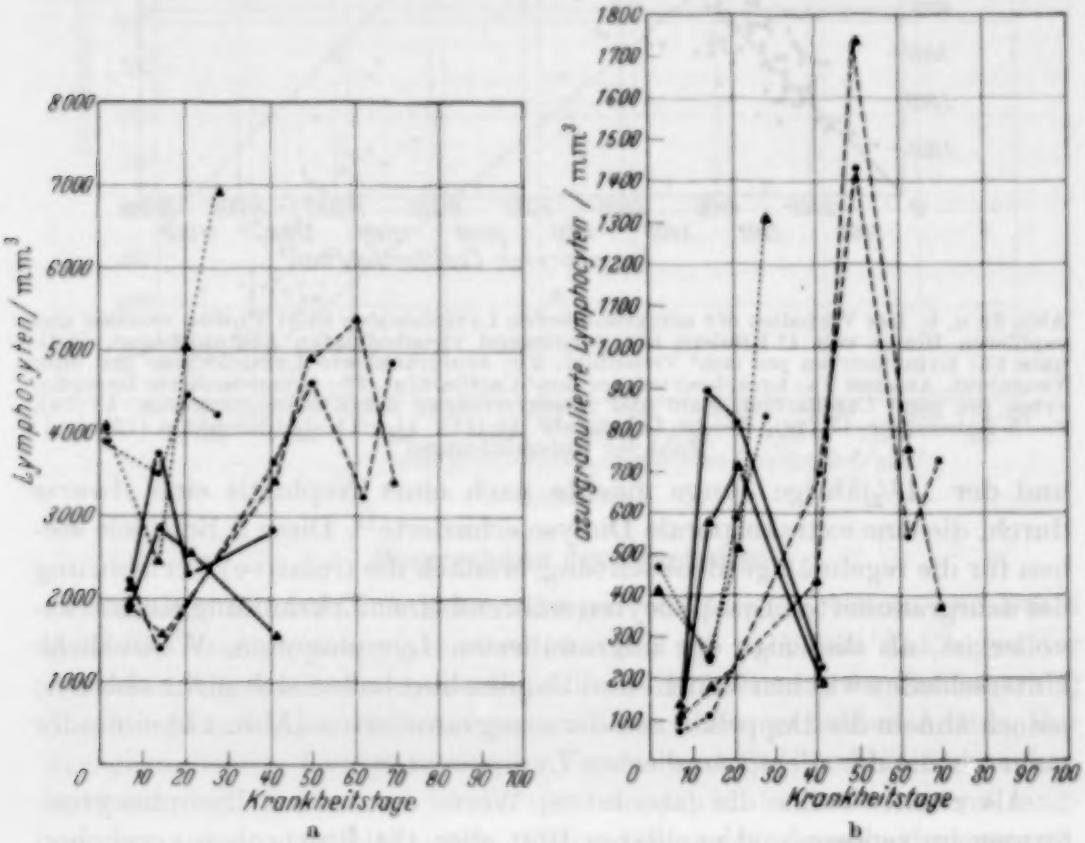
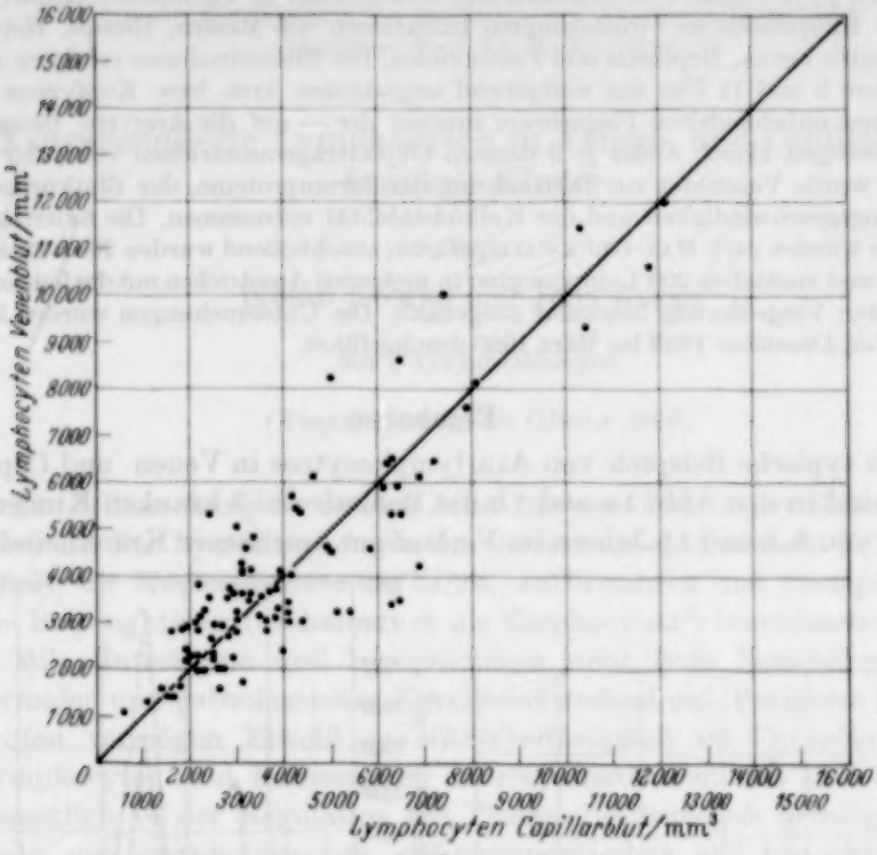



Abb. 1a u. b. Das Verhalten der azurgranulierten Lymphocyten in venösem und capillarem Blut bei 3 verschiedenen Erkrankungen. Ordinate: Lymphocyten pro mm³, Abszisse: Krankheitstage. Zeichenerklärung: ● venöses Blut, ▲ capilläres Blut, —— Typhus abd., 8jähriges Mädchen, Kr. G., Nr. 859/59, Heilung, – – – – – Glomerulonephritis mit Anurie: Dialyse, Kr. Nr. 882/59, ····· Lobärpneumonie mit Pleuritis, Pr. Nr. 38, a granulierte plus ungranulierte Lymphocyten, b azurgranulierte Lymphocyten

vergleichend dargestellt. Das 3jährige Kind war an einer rechtsseitigen, ausgedehnten Lobärpneumonie mit *Pleuritis* erkrankt, das 8jährige Mädchen litt an bakterio- und serologisch gesichertem *Typhus abdominalis*




a

Abb. 2a u. b. Das Verhalten der azurgranulierten Lymphocyten in 87 Proben venösen und capillaren Blutes von 47 Kindern mit vorwiegend virusbedingten Erkrankungen. Ordinate 2a: Lymphocyten pro mm³ Venenblut, 2b: azurgranulierte Lymphocyten pro mm³ Venenblut. Abszisse 2a: Lymphocyten pro mm³ Capillarblut, 2b: azurgranulierte Lymphocyten pro mm³ Capillarblut. Zahl und Altersverteilung der Kinder: Säuglinge: 13 (24), 2.—5. Lebensjahr 17 (26), 6.—10. Lebensjahr 10 (18), 11.—14. Lebensjahr 6 (19), in () Zahl der Untersuchungen

und der 11½jährige Junge machte nach einer Nephritis eine *Anurie* durch, die eine extrakorporale Dialyse erforderte[12]. Diese 3 Beispiele stehen für die regelmäßige Beobachtung, wonach die (relative) Vermehrung der azurgranulierten Lymphocyten während einer Erkrankung eindrucksvoller ist, als diejenige der ungranulierten Lymphocyten. Wesentliche Unterschiede zwischen Venen- und Capillarblut ließen sich nicht ablesen; jedoch ähneln die Doppelkurven der azurgranulierten (Abb. 1b) einander mehr als die der nichtgranulierten Lymphocyten.

Als zweites sollen die (absoluten) Werte der beiden Lymphocytenformen im venösen und capillaren Blut aller 174 Blutproben verglichen werden (Abb. 2a u. 2b). Nach Abb. 2a u. 2b bestehen in der Summe der Lymphocyten keine meßbaren Unterschiede zwischen Venen- und Capillarblut; die Punktwolke in Abb. 2b deutet jedoch auf ein geringgradiges

Überwiegen azurgranulierter Formen im venösen Blut. Das wird durch den angedeuteten 2-$\sigma$-Bereich unterstrichen, allerdings ist die Abweichung relativ klein, so daß keine sicheren Schlüsse möglich sind.

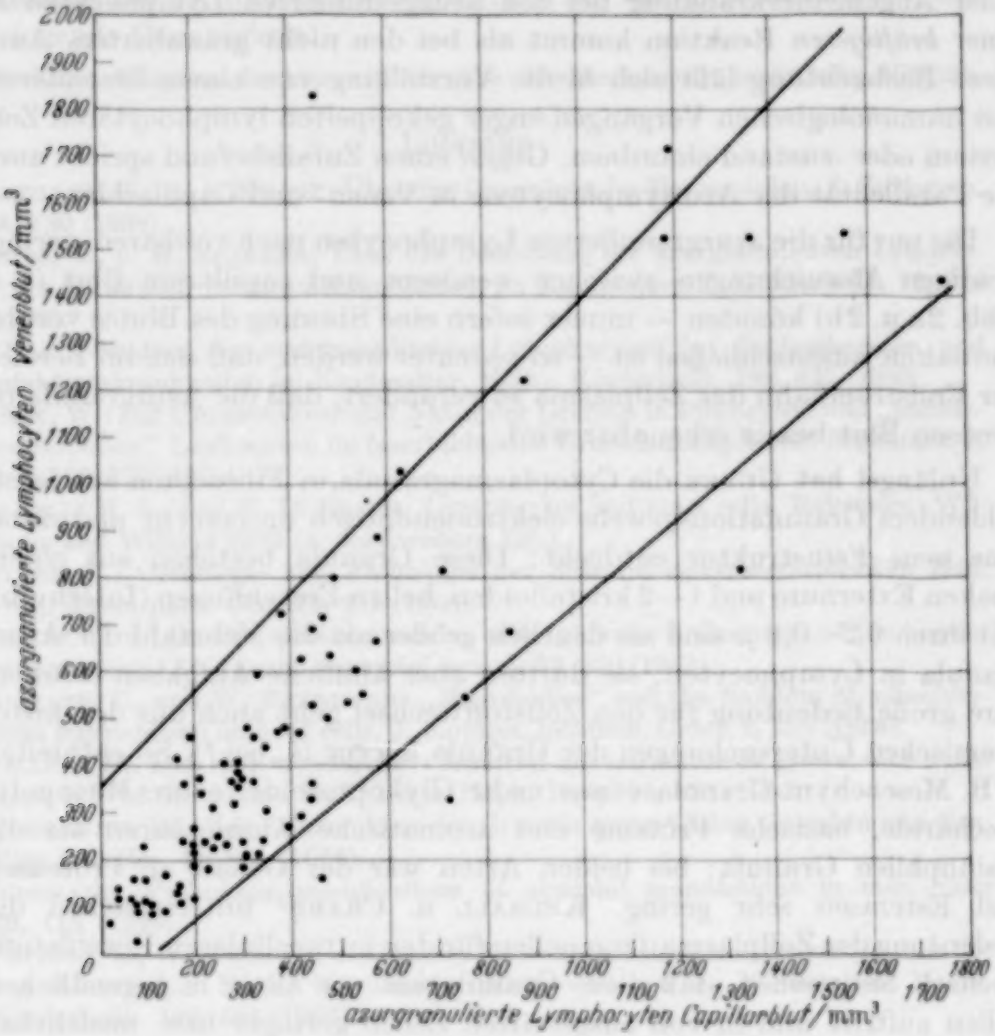



Abb. 2 b

## Besprechung der Ergebnisse

Bei allen Kindern mit Erkrankungen von Lungen, Nieren und Darm läuft die Azurlymphocytose etwa 10—14 Tage *nach* dem Abklingen der schweren Allgemeinsymptome an und erreicht erst nach der Entfieberung das Maximum. Der zunächst protrahierte, dann exzessive Anstieg der azurgranulierten Lymphocyten in Venen- und Capillarblut des nephritisch-anurischen Jungen (Abb. 1 b) entspricht klinisch der erst langsamen, später beschleunigten Progredienz der Ausscheidungssperre. Die Rückkehr der Azurgranulierten zur Norm vollzieht sich dann nahezu synchron mit dem Erfolg der extrakorporalen Dialyse (s. bei[12]). In diesem Fall ließe sich eine Verbindung zwischen den älteren Vorstellungen über

die azurophile Granula als Alterungs- und im Sinne einer Streßfolge der Zelle — als Reizlymphocytose herstellen. Unabhängig von diesen theoretischen Überlegungen steht aber fest, daß es beim Kinde in jedem Fall einer Allgemeinerkrankung bei den azurgranulierten Lymphocyten zu einer *kräftigeren* Reaktion kommt als bei den nicht granulierten. Auch diese Beobachtung läßt sich in die Vorstellung von einem besonderen, mit immunologischen Vorgängen enger gekoppelten lymphocytären Zellsystem oder -zustand einordnen. Gegen einen Zufallsbefund spricht auch die Parallelität der Azurlymphocytose in Venen- und Capillarblut.

Die nur für die azurgranulierten Lymphocyten nachweisbaren, geringgradigen Abweichungen zwischen venösem und capillarem Blut (s. a. Abb. 2a u. 2b) könnten — immer sofern eine Stauung des Blutes vor der Entnahme auszuschließen ist — so gedeutet werden, daß sich im Bereich der Endstrombahn das Zellplasma so verändert, daß die Azurgranula im venösen Blut besser erkennbar wird.

Unlängst hat Gusek die Cytoplasmagranula in Fibrocyten aus faserbildendem Granulationsgewebe elektronenoptisch untersucht und dabei eine neue Feinstruktur entdeckt: Diese Granula bestehen aus einem opaken Externum und 1—2 kristalloiden, hellen Einschlüssen (Internum). Mit ihren 0,2—0,8 $\mu$ sind sie deutlich größer als die Mehrzahl der Azurgranula in Lymphocyten; sie dürften aber ähnliche Aufgaben erfüllen. Ihre große Bedeutung für den Zellstoffwechsel geht auch aus den histochemischen Untersuchungen der Granula hervor (s. bei [4]). So enthielten z. B. Mesenchym-Granula etwas mehr Glykoproteide, saure Mucopolysaccharide, basische Proteine und aromatische Aminosäuren als die eosinophilen Granula; bei beiden Arten war der Gehalt an Proteasen und Esterasen sehr gering. Kelsall u. Crabb[5] unterstreichen die Bedeutung der Zellplasma-Organellen für den intracellulären Eiweißstoffwechsel. Sie meinen, daß diese Granulation vor allem in jugendlichen Zellen auftritt und in voll ausgereiften Zellen geringer bzw. unsichtbar würde.

Daran darf festgehalten werden, daß es im Verlauf der verschiedensten Erkrankungen beim Kind — und vermutlich auch beim Erwachsenen — zu unterschiedlich starker Vermehrung von azurgranulierten Lymphocyten im strömenden Blut kommt. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die bisherigen morphologischen Befunde das Vorhandensein zweier zumindest funktionell unterschiedlicher Lymphocytensysteme zu stützen vermögen.

## Zusammenfassung

Die Untersuchung des Gehaltes an azurgranulierten und nichtgranulierten Lymphocyten von 174 Proben venösen und capillaren Blutes

infektionskranker Kinder hat erneut einen engen Zusammenhang der azurgranulierten Lymphocyten mit immunologischen Vorgängen wahrscheinlich gemacht. Die Zählung des Anteils azurgranulierter Zellen aus mindestens 200 Lymphocyten ergibt eine für wissenschaftliche Zwecke ausreichende Genauigkeit.

S. Erna Kremer danken wir für ihre verständnisvolle technische Mithilfe.

## Literatur

[1] Bargmann, W., u. A. Knoop: Über das Granulum des Eosinophilen. Z. Zellforsch. **48**, 130 (1958).

[2] Gleiss, J., u. H. Sparrer: Über die Bedeutung der azurgranulierten Lymphocyten bei akuten Infektionskrankheiten im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **72**, 214 (1952).

[3] — Das Verhalten der azurgranulierten Lymphocyten bei Frühgeborenen und Infektionskrankheiten im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **108**, 427 (1960).

[4] Gusek, W.: Zur Ultrastruktur und Natur der Granula in Fibrocyten und „pseudoeosinophilen" Leukocyten im faserbildenden Granulationsgewebe. Frankfurt. Z. Path. **70**, 523 (1960).

[5] Kelsall, M. A., and E. D. Crabb: Lymphcytes and mast cells. Baltimore: Williams and Wilkins 1959 (s. dort weitere Lit.).

[6] Miller, F.: Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenoptischen Bild. Verh. dtsch. path. Ges. **42**, 261 (1958).

[7] Numers, C. v.: On the specific granular cells (globular leukocytes) of the human endometrium. Acta path. microbiol. scand. **33**, 250 (1953).

[8] Rouiller, C., and W. Bernhard: „Microbodies" and the problem of mitochondrial regeneration on liver cells. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, 355 (1956).

[9] Sheldon, H., and H. Zetterquist: Internal ultrastructure in granules of white blood cells of the mouse. Bull. Johns Hopk. Hosp. **96**, 135 (1955).

[10] Stoekenius, W.: Zur Feinstruktur der Granula menschlicher Gewebsmastzellen. Exp. Cell Res. **11**, 656 (1956).

[11] Tudoranu: Pathologic modifications of azurphil granulations in man. Sang **20**, 112 (1949).

[12] Wetzels, E., W. Herms u. J. Gleiss: Extrakorporale Hämodialyse (mittels der sog. künstlichen Niere) bei akutem Nierenversagen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **108**, 464 (1960).

Professor Dr. Jörn Gleiss, Düsseldorf, Moorenstraße 5,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 72—82 (1961)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Nissler)

# Clearanceuntersuchungen zum Tag- und Nacht-Rythmus der Nierenfunktion

Von

G. Schreiter und U. Mewes

Mit 1 Textabbildung

*(Eingegangen am 18. Oktober 1960)*

Über einen Tag-Nacht-Rhythmus in der renalen Wasser- und Elektrolytausscheidung bestehen heute keine Zweifel mehr. Er äußert sich am deutlichsten in einem Absinken des Harnvolumens und einem Anstieg des spezifischen Gewichtes während der Nacht. Simpson, Jores sowie Rosenkranz u. Swoboda konnten mit Hilfe von Harnionogrammen nachweisen, daß sich während der Nacht das $p_H$ gegen die saure Seite verschiebt, Titrationsacidität und Ammoniakausscheidung ansteigen, der Bikarbonatgehalt und die Menge von Natrium, Kalium und Chloriden abnehmen. Diesem Rhythmus sind biologisch bedeutsame Vorgänge, wie z. B. die Aufrechterhaltung des Säure-Basengleichgewichtes, besonders unterworfen. Das Ausscheidungsmaximum der Niere liegt nach Menzel, Blume u. Silber innerhalb der 24stündigen Diureseperiodik um 14 Uhr, das Minimum um 2 Uhr nachts. Nach Untersuchungen von Brod sowie Popper u. Brod soll die glomeruläre Filtrationsrate nachts absinken, gegen Morgen ihre niedrigsten Werte (80—100 ml/min) und am Nachmittag ein Maximum von 130—180 ml/min erreichen. Sie beobachteten die Filtrations- und Rückresorptionsleistung der Niere an Hand von Tageskurven über einen größeren Zeitraum mit Hilfe der endogenen Kreatininclearance. Dabei konnte eine ständige Zunahme der Filtration im Laufe des Vormittags festgestellt werden, welche die Autoren mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang brachten. Während gleichzeitig die Diurese zu dieser Zeit vermehrt war, unterlag die Rückresorption nicht solch charakteristischen Schwankungen. Daraus schlossen die Autoren, daß die Diuresesteigerung nur durch Erhöhung der Filtrationsrate möglich sei. Der Vergleich der Nachmittag- und Nachtdiurese ergab jedoch z. T. ein Absinken der Diurese, die bei der einen Hälfte der Fälle mit verminderterter Filtration und in der anderen Hälfte mit Anstieg der Rückresorption einherging. Die Verminderung der Harnausscheidung in der Nacht sei somit das Zusammenspiel beider Nierenfunktionen und

wahrscheinlich liege überhaupt keine Tätigkeitsschwankung der Niere selbst vor, sondern sie stelle das Erfolgsorgan extrarenaler Faktoren dar, die für die Diureseschwankungen verantwortlich zeichnen.

Rodeck u. Kaulen meinen dagegen, daß die Glomerulumfiltration (Gl.F.) eine vom Organismus relativ konstant gehaltene Größe darstelle und die tubuläre Rückresorption von Wasser in der Nacht eine größere Rolle spiele als die verminderte Gl.F. Ein Abfall der Gl.F. könne zweifellos während des Schlafes vermutet werden, er sollte aber gegenüber der verstärkten tubulären Rückresorption nicht überbewertet werden.

Klare Vorstellungen über diese Zusammenhänge konnten jedoch erst durch exakte Clearanceuntersuchungen vermittelt werden. Sirota, Baldwin u. Villareal führten diese bei 18 gesunden Erwachsenen mit der Standardclearancemethode durch und kamen zu folgenden Ergebnissen: Das Nacht-Tag-Verhältnis hinsichtlich des Urinvolumens betrug 0,83 ± 0,39, der Urin-Plasma-Relation für Inulin 1,40 ± 0,41, der Inulinclearance 0,96 ± 0,07, der endogenen Kreatininclearance 0,97 ± 0,06 und der PAH-Clearance 0,98 ± 0,06. Diese Werte zeigen eine deutliche Abnahme des Urinvolumens, eine verstärkte tubuläre Rückresorption von Wasser, eine relativ konstante glomeruläre Filtrationsrate und eine nahezu gleichbleibende Nierenplasmadurchströmung während der Nacht. Zur Zeit des tiefsten Schlafes (24—4 Uhr) ließ sich ein deutlicher, wenn auch geringer Abfall der Gl.F. feststellen, die Plasmadurchströmung blieb unbeeinflußt.

Unter pathologischen Umständen kann der normale Diureserhythmus Störungen erleiden, die dann zur Nykturie führen, auf die schon Runeberg und Quincke bei Herz- und Nierenkranken hingewiesen haben. Diese Nykturie ist aber auch bei zahlreichen anderen Krankheiten zu beobachten (Lebererkrankungen, Diabetes mellitus und insipidus u. a.).

Die Ursache der Nykturie bei Nierenkranken soll nach Popper u. Brod in erster Linie in der verminderten Rückresorption bei unveränderter oder verminderter Filtration liegen. Bei 3 von 4 ihrer untersuchten Fälle waren Filtration und Rückresorption mit Überwiegen letzterer gestört.

Bei Herzkranken konnte mit Hilfe der Clearanceuntersuchungen festgestellt werden, daß tagsüber sowohl die Gl.F. als auch die Gesamtdurchblutung der Nieren z. T. erheblich herabgesetzt sind, während die maximale Exkretionsfähigkeit der Tubuli normal ist (Dutz).

Die Nykturie bei Herzkranken soll nach Quincke auf der des Nachts besseren Durchblutung von Herz und Nieren beruhen. Demnach sei die Nacht erforderlich, um das Tagespensum des gesunden Menschen auszuscheiden. Clearanceuntersuchungen konnten zeigen, daß die Nykturie in erster Linie durch Filtrationssteigerung, daneben aber auch durch Senkung der Rückresorption bedingt sein kann. Popper u. Brod nehmen an,

daß die Nykturie bei Herz- und Nierenkranken nicht durch die Veränderung der Nierendurchblutung im Sinne Quinckes verursacht ist, sondern es wird eine Abhängigkeit von der Vorniere (Volhard) vermutet. Die Flüssigkeitsabgabe aus der Vorniere an die Niere soll bei Herz- und Nierenkranken gestört sein. Infolge Permeabilitätsstörungen der Capillaren wird eine Eiweißabwanderung in das Interstitium verursacht, welche zu einer ödematösen Vergrößerung der Vorniere führt. Dadurch wird die Wasserbindung erhöht und die Wasserabgabe verzögert. Das Harnvolumen müsse absinken, da die während des Tages aufgenommene Flüssigkeit im extracellulären Raum gebunden sei. Die im Laufe des Tages durch verzögerte Flüssigkeitsabgabe an das Blut entstandene Schuld der Vorniere soll während der Nacht ausgeglichen werden. Da bei Nierenkranken die herabgesetzte Filtration ständig maximal und nicht variabel sein soll, könne nach Meinung der genannten Autoren der Ausgleich nur mit Hilfe einer Verminderung der Rückresorption, ja sogar bei gleichzeitigem Abfall der Filtration erfolgen.

Die von Popper u. Brod mitgeteilten Ergebnisse sind nicht ganz überzeugend. Bei Kindern lagen außerdem derartige Untersuchungen u. W. bisher noch nicht vor. Daher versuchten wir, dieser Frage nachzugehen. Wir stellten uns dabei die Aufgabe,

1. die von Sirota und Mitarbeitern bei Erwachsenen erhobenen Befunde nachzuprüfen,

2. das Verhalten der glomerulären und tubulären Leistung bei herz- und nierenkranken Kindern während des Tages und der Nacht zu vergleichen.

## Methodik und Untersuchungsmaterial

Die Untersuchungen wurden mit der von uns vorgeschlagenen Mikrototalclearancemethode von Inulin und PAH durchgeführt. Diese hat sich uns in experimenteller und klinischer Hinsicht bei bisher rd. 800 Untersuchungen als brauchbar erwiesen und ihre Ergebnisse sind mit der Originalclearance vergleichbar. Die Einfachheit der Totalclearancemethodik (TCl) gestattet eine vielseitige Anwendung. Es lassen sich damit ohne Bedenken häufige, kurz aufeinanderfolgende Kontrollbestimmungen auch im Kindesalter durchführen. Ausführliche Darstellung der methodischen Einzelheiten und klinischen Erfahrungen erfolgte a. O. (Schreiter, Mewes).

Die Kontrolle des Tag-Nacht-Rhythmus führten wir nach folgendem Vorgehen durch: Die Tagesuntersuchung begannen wir morgens um 8 Uhr. Um 20 Uhr bzw. 24 Uhr erfolgte die Wiederholung unter denselben Bedingungen am selben oder am darauffolgenden Abend. Aus der Kontrolle des Plasmaleerwertes ergab sich, daß die Inulin- und PAH-Blutspiegel im Laufe der vergangenen 12 Std bereits auf Null abgefallen waren. Bei den Nephropathien führten wir aber die Untersuchungen sicherheitshalber am darauffolgenden Abend durch, da bei ihnen mit einer Eliminationsstörung von vornherein zu rechnen war. Da sich aber bald herausstellte, daß bei nierengesunden Kindern keine Differenzen zwischen 8 Uhr- und 20-Uhr-Bestimmungen vorlagen, führten wir die Nachtuntersuchungen bei einer weiteren Gruppe um 24 Uhr durch. Für diese Bestimmungen wählten wir die Kinder nach klinischen

und psychologischen Gesichtspunkten aus. Kleinstkinder und schwerkranke sowie labile Patienten schieden von vornherein aus, um ihnen nicht die erforderliche Nachtruhe zu rauben. Der gesamte Untersuchungsgang am Patienten dauerte nur rd. 1½ Std. Eine eigentliche Störung der Nachtruhe war lediglich bei der i. v. Injektion der Teststoffe vorhanden, da die Kinder bei der Blutentnahme aus dem Ohrläppchen meistens weiter schliefen. Um dieselben Grundumsatzbedingungen wie am Morgen zu haben, bekamen die Kinder nach 16 Uhr keine Nahrung und Flüssigkeit mehr angeboten und mußten strenge Bettruhe einhalten.

Insgesamt wurden 33 Vergleichsbestimmungen bei Herz- und Nierengesunden (I = 14 Untersuchungen), Nierenkranken (II = 14 Untersuchungen) und Herzkranken (III = 5 Untersuchungen) zwischen 6—14 Jahren vorgenommen. Die Vergleichsbestimmungen um 8/20 Uhr wurden unter A zusammengefaßt und die 8/24 Uhr-Gruppe unter B. Bei den herzkranken Kindern führten wir nur Vergleichsbestimmungen um 8 und 24 Uhr durch. Die Gruppe der nierenkranken Kinder umfaßt je 7 Bestimmungen bei akuter diffuser Glomerulonephritis (a. d. G. N.) und je eine Bestimmung bei Nephritisnephrose (N.N.), wo sich später autoptisch eine chronische Nephritis bestätigen ließ. Die Untersuchungen konnten aus äußeren Gründen nicht bei allen Kindern in der 1. Krankheitswoche durchgeführt werden, was im Rahmen unserer Fragestellung auch nicht unbedingt erforderlich schien. Es stellte sich zudem heraus, daß diese unterschiedlichen Termine in der klinischen Beurteilung unserer Ergebnisse noch eine zusätzliche Schlußfolgerung erlaubten. Bei den herzkranken Kindern handelte es sich um Endokarditis rheumatica im akuten Stadium. Die Differenzen zwischen der Tag- und Nacht-Clearance haben wir mit dem Nacht-Tag-Quotienten (N.T.Q.) ausgedrückt, für den auch die Mittelwerte mit der Standardabweichung (s) berechnet wurden. Die Differenz der Mittelwerte (M) zwischen nierengesunden und nierenkranken Kindern wurde mit Hilfe des t-Testes auf ihre Signifikanz geprüft. Für die anderen Werte war die Bestimmung von s nicht sinnvoll, da das Untersuchungsmaterial nicht einheitlich war.

Zur besseren Veranschaulichung des unterschiedlichen Verhaltens der Clearancefunktion im Tag-Nacht-Rhythmus wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in einer Abbildung graphisch dargestellt.

## Ergebnisse

I. Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß die nierengesunden Kinder morgens 8 Uhr die für ihre Altersstufe charakteristischen TCl-Normal- und Streuwerte aufweisen:

| *Inulin* (ml/min/1,73 m²) | *PAH* (ml/min/1,73 m²) |
|---|---|
| 2— 7 Jahre: 110—200 | 2— 7 Jahre: 350—1000 |
| 7—15 Jahre: 120—200 | 7—15 Jahre: 400—1000 |

Die N.T.Q. liegen bei Gruppe A der Tabelle 1 sowohl für Inulin als auch für PAH im Durchschnitt bei 1,02. Bei Inulin liegen 3 Werte (Nr. 4, 5 u. 7) unter 1 und 5 Werte darüber. Die Clearance hat sich demnach abends gegenüber morgens teils vermindert und teils vermehrt, im Durchschnitt ist sie aber nahezu gleich geblieben. Dasselbe gilt auch für $TCl_{PAH}$, wo ebenfalls 3 Werte (Nr. 3, 4 u. 8) wenig unter 1 liegen, während der größere Teil oberhalb liegt. Die Errechnung der Mittelwerte

kann daher nicht die tatsächlichen Verhältnisse widerspiegeln, sie dient uns nur zur Erleichterung des Vergleichs.

In Gruppe B ist der Mittelwert des N.T.Q. für Inulin und PAH deutlich niedriger als in A. Nur 1 Kind (Nr. 4) zeigt nachts eine erhöhte

Tabelle 1. *Tag- und Nachtclearanceuntersuchungen bei herz- und nierengesunden Kindern*

A. 8—20 Uhr

| Nr. | Name | Alter (Jahre) | $TCl_{Inulin}$ ml/min/1,73 m² | | $TCl_{PAH}$ ml/min/1,73 m² | | Nacht-Tag-Quotient | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 8 Uhr | 20 Uhr | 8 Uhr | 20 Uhr | Inulin | PAH |
| 1 | Gra., M. | 11 | 204 | 208 | 630 | 1000 | 1,12 | 1,59 |
| 2 | Sta., R. | 7 | 184 | 208 | — | — | 1,13 | — |
| 3 | Sta., R. | 7 | 153 | 163 | 1150 | 1040 | 1,07 | 0,90 |
| 4 | Ma., M. | 12 | 175 | 165 | 660 | 630 | 0,94 | 0,95 |
| 5 | Mai., Ch. | 11 | 155 | 116 | 500 | 576 | 0,75 | 1,15 |
| 6 | Pe., W. | 9 | 129 | 145 | 597 | 715 | 1,12 | 1,20 |
| 7 | Ap., S. | 6 | 152 | 116 | 437 | 510 | 0,76 | 1,18 |
| 8 | Nie., B. | 7 | 139 | 187 | 1400 | 1070 | 1,35 | 0,76 |
| | | M | 161 | 164 | 768 | 791 | 1,02 | 1,02 |
| | | | | | | | ± 0,19 | ± 0,28 |

B. 8—24 Uhr

| | | | 8 Uhr | 24 Uhr | 8 Uhr | 24 Uhr | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kla., A. | 8 | 120 | 112 | 675 | 750 | 0,93 | 1,11 |
| 2 | Hü., U. | 9 | 174 | 142 | — | — | 0,82 | — |
| 3 | Hü., U. | 9 | 157 | 110 | 905 | 740 | 0,70 | 0,82 |
| 4 | Pre., V. | 11 | 133 | 180 | 565 | 590 | 1,35 | 1,04 |
| 5 | Gra., M. | 12 | 138 | 130 | 542 | 580 | 0,94 | 1,07 |
| 6 | Schö.,Ch. | 9 | 125 | 115 | 505 | 326 | 0,92 | 0,65 |
| | | M | 141 | 131 | 638 | 597 | 0,93 | 0,94 |
| | | S | | | | | ± 0,22 | ± 0,20 |

$TCl_{Inulin}$, während sie bei allen anderen erniedrigt ist. Die $TCl_{PAH}$ ist in 2 Fällen nachts um 24 Uhr niedriger als morgens (Nr. 3 u. 6). Im letzteren Fall ist die Verminderung der Nierendurchblutung sogar bis unter die Norm. Die Mittelwerte zeigen ein Überwiegen der leicht eingeschränkten PAH-Clearance zur Zeit des tiefsten Schlafes, während um 20 Uhr noch keine wesentliche Veränderung gegenüber der Tagesleistung besteht. Das wird auch aus der Abbildung deutlich. Im Durchschnitt ist die $TCl_{Inulin}$ und $TCl_{PAH}$ um 20 Uhr etwa 2—3% angestiegen und um 24 Uhr 7% bzw. 6,5% abgefallen. Dieses Ergebnis besagt, daß die Gl.F. und auch die Nierendurchblutung bei gesunden Kindern während der Zeit des tiefsten Schlafes um Mitternacht im allgemeinen die Tendenz zum Absinken hat.

II. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, liegen die Einzelwerte der TCl für beide Testsubstanzen bei nierenkranken Kindern meistens deutlich niedriger als bei gesunden. Nur wenige Werte befinden sich im Normalbereich. Die Schwankungen lassen sich zweifellos mit der Abhängigkeit vom Ausmaß der funktionellen Störung und dem Stadium des Krankheitsprozesses erklären. Auf diese Zusammenhänge soll hier nicht näher

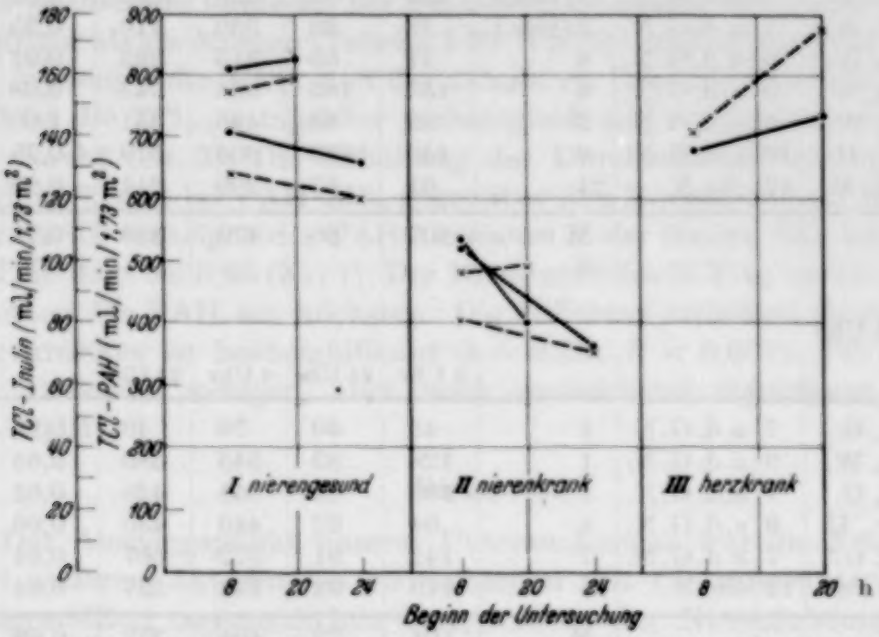



Abb. 1. Darstellung der tageszeitlichen Schwankungen der Inulin- und PAH-Totalclearance bei nierengesunden, nierenkranken und herzkranken Kindern an Hand der Mittelwertskurven. •——• $TCl_{Inulin}$ ×- - - - - × $TCl_{PAH}$

eingegangen werden. Uns interessiert in diesem Rahmen nur der Vergleich zwischen Tag- und Nacht-Untersuchung einerseits und das Verhalten bei Gesunden und Nierenkranken andererseits. Bei Nephropathien liegt eine eindeutige Veränderung der Nacht-Tag-Relation vor, die sich um 20 Uhr bereits für $TCl_{Inulin}$ darstellt, während die $TCl_{PAH}$ zu dieser Zeit denselben N.T.Q. ergibt wie bei den gesunden Kindern. Für Inulin ist der mittlere N.T.Q. mit 0,75 gegenüber der Gruppe I (gesunde Kinder) hochsignifikant erniedrigt ($t = 13{,}40$; $P < 0{,}001$). In Gruppe B der Tabelle 2 ist der mittlere N.T.Q. mit 0,69 noch weiter abgefallen und die Differenz der Mittelwerte zwischen Gesunden und Nierenkranken ist ebenfalls hochsignifikant ($t = 13{,}30$; $P < 0{,}001$). Die Gl.F. ist demnach bei den Nephropathien bereits um 20 Uhr eingeschränkt und um Mitternacht sinkt sie ganz erheblich ab (vgl. Abb. 1). Sie vermindert sich nach 20 Uhr um 25% und nach 24 Uhr um 31%. Die Nierendurchblutung bzw. tubuläre Exkretion ist dagegen bei den meisten Fällen um 20 Uhr noch nicht nachweislich vermindert, sie sinkt erst nach Mitternacht um etwa 12% ab. Die Differenz der Mittelwerte des N.T.Q. ist

Tabellé 2. *Tag- und Nachtclearanceuntersuchungen bei nierenkranken Kindern*

A. 8—20 Uhr

| Nr. | Name | Alter (Jahre) | Diagnose | Krankh.-Woche | $TCl_{Inulin}$ ml/min/1,73 m² | | $TCl_{PAH}$ ml/min/1,73m² | | Nacht-Tag-Quotient | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 8 Uhr | 20 Uhr | 8 Uhr | 20 Uhr | Inulin | PAH |
| 1 | Hü., B. | 9 | a.d.G.N. | 1 | 115 | 100 | 550 | 590 | 0,95 | 1,07 |
| 2 | Kö., W. | 7 | a.d.G.N. | 1(Rez.) | 134 | 83 | 655 | 1000 | 0,62 | 1,53 |
| 3 | Kö., B. | 7 | a.d.G.N. | 2(Rez.) | 75 | 26 | 350 | 110 | 0,35 | 0,31 |
| 4 | Pe., W. | 9 | a.d.G.N. | 4 | 71 | 65 | 315 | 292 | 0,92 | 0,93 |
| 5 | Hei., U. | 9 | a.d.G.N. | 4 | 155 | 105 | 665 | 743 | 0,68 | 1,12 |
| 6 | Pe., W. | 9 | a.d.G.N. | 5 | 83 | 83 | 495 | 351 | 1,00 | 0,71 |
| 7 | Ko., H. | 10 | a.d.G.N. | 6 | 146 | 113 | 606 | 610 | 0,78 | 1,01 |
| 8 | Sch., M. | 12 | chr.N. | 24 | 81 | 65 | 200 | 214 | 0,80 | 1,07 |
| | | | | M | 107 | 80 | 479 | 489 | 0,75 | 1,02 |
| | | | | S | | | | | ±0,21 | ±0,34 |

B. 8—24 Uhr

| | | | | | 8 Uhr | 24 Uhr | 8 Uhr | 24 Uhr | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Re., G. | 7 | a.d.G.N. | 1 | 45 | 40 | 70 | 40 | 0,89 | 0,57 |
| 2 | Bu., W. | 9 | a.d.G.N. | 1 | 128 | 83 | 545 | 380 | 0,65 | 0,70 |
| 3 | Re., G. | 7 | a.d.G.N. | 3 | 103 | 64 | 555 | 425 | 0,62 | 0,77 |
| 4 | Bey., U. | 9 | a.d.G.N. | 4 | 94 | 62 | 440 | 430 | 0,66 | 0,98 |
| 5 | Re., G. | 7 | a.d.G.N. | 7 | 142 | 91 | 572 | 607 | 0,64 | 1,06 |
| 6 | Sch., M. | 12 | chr.N. | 26 | 110 | 92 | 242 | 227 | 0,84 | 0,94 |
| | | | | M | 104 | 72 | 404 | 352 | 0,69 | 0,87 |
| | | | | S | | | | | ±0,1 | ±0,19 |

Tabelle 3. *Tag- und Nachtclearanceuntersuchungen bei herzkranken Kindern*

8—24 Uhr

| Nr. | Name | Alter (Jahre) | Diagnose | $TCl_{Inulin}$ ml/min/1,73 m² | | $TCl_{PAH}$ ml/min/1,73 m² | | Nacht-Tag-Quotient | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 8 Uhr | 24 Uhr | 8 Uhr | 24 Uhr | Inulin | PAH |
| 1 | Bo., E. | 6 | acut. Karditis rheum. | 160 | 154 | 1050 | 1000 | 0,96 | 0,95 |
| 2 | Ri., S. | 10 | acut. Karditis rheum. | 124 | 131 | 628 | 757 | 1,06 | 1,21 |
| 3 | Fl., H. | 8 | acut. Karditis rheum. | 107 | 148 | 326 | 538 | 1,38 | 1,65 |
| 4 | Stu., L. | 14 | acut. Karditis rheum. | 123 | 147 | 818 | 1120 | 1,20 | 1,37 |
| 5 | Ste., S. | 9 | acut. Karditis rheum. u. cong. Vitium cord. | 162 | 150 | 710 | 950 | 0,93 | 1,34 |
| | | | M | 135 | 146 | 706 | 873 | 1,08 | 1,23 |
| | | | S | | | | | ±0,15 | ±0,27 |

jedoch hier nur schwach signifikant ($t = 3{,}08$; $P < 0{,}02$). Eine gesetzmäßige Abhängigkeit des N.T.Q. vom Grad der Nierenstörung läßt sich nicht mit Sicherheit nachweisen, wenn auch einige Fälle mit starker Einschränkung der Nierenfunktion niedrige Quotienten aufweisen (z. B. Gruppe A Nr. 3).

III. Bei den herzkranken Kindern zeigen die Einzelergebnisse ebenfalls wechselnde Befunde. Bei 2 Kindern ist nachts die Inulin-TCl etwas niedriger als am Morgen (Tabelle 3 Nr. 1 u. 5). Im Durchschnitt wird aber ein Ansteigen der Gl.F. und der tubulären Leistung deutlich. In einem Fall ist die $TCl_{PAH}$ tagsüber pathologisch und normalisiert sich erst in der Nacht (Nr. 3). Die Erhöhung der Durchschnittswerte beträgt bei Inulin 8% und bei PAH 23% gegenüber den Morgenwerten. Auffällig ist das starke Ansteigen der PAH-Clearance in der Nacht. Nur ein Wert des N.T.Q. liegt bei 0,95 (Nr. 1). Der Mittelwert des N.T.Q. ist bei den Herzkranken für PAH am höchsten. Die Differenz zwischen Gesunden und Herzkranken ist hochsignifikant ($t = 8{,}33$; $P < 0{,}001$). Für Inulin ist die Differenz weniger, aber noch ausreichend signifikant ($t = 3{,}7$; $P < 0{,}01$).

## Diskussion

Der Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war die Frage, ob die von anderen Autoren bei Erwachsenen mit Clearanceuntersuchungen festgestellten tageszeitlichen Unterschiede der Nierenleistung in demselben Maße auch bei Kindern nachgewiesen werden können. Die Untersuchungen von Sirota und Mitarbeitern an gesunden erwachsenen Versuchspersonen zeigten während der Nacht neben einer Abnahme des Urinvolumens, einer verstärkten tubulären Rückresorption von Wasser, besonders eine relativ konstante glomeruläre Filtrationsrate und eine fast gleichbleibende Plasmadurchströmung der Nieren. Zur Zeit des tiefsten Schlafes (24—4 Uhr) konnten sie einen deutlichen Abfall der Gl.F. feststellen. Die von ihnen ermittelten Werte für die Nacht-Tag-Relation betrugen für Inulinclearance $0{,}96 \pm 0{,}07$ und für die PAH-Clearance $0{,}98 \pm 0{,}06$. Unsere eigenen Untersuchungen, die wir mit anderer Methodik bei nieren- und herzgesunden Kindern zwischen 6 bis 14 Jahren durchführten, brachten nahezu dieselben Ergebnisse. Für die Vergleichsbestimmungen von morgens 8 Uhr und abends 20 Uhr konnten wir mit einem mittleren Nacht-Tag-Quotienten von 1,02 für beide Clearancesubstanzen im allgemeinen eine völlige gleichartige Nierenleistung konstatieren. Dagegen waren bei den meisten Kindern um 24 Uhr die Gl.F. und auch der renale Plasmastrom leicht abgesunken. Wir ermittelten einen durchschnittlichen N.T.Q. von 0,93 für Inulin und 0,94 für PAH. Letztere liegen nur wenig niedriger als bei Sirota und Mitarbeitern. Allerdings waren unsere Streubreiten größer als bei diesen

Autoren. Hier müssen aber Variabilitäten des kindlichen Wasserhaushalts in Betracht gezogen werden. Wachstumsbedingte und sonstige Veränderungen des Hydratationszustandes des kindlichen Gewebes machen es verständlich, daß eine Clearancemethode, die von der Größe des extracellulären Raumes abhängig ist, wie es bei der Totalclearancemethode der Fall ist, zu größeren Abweichungen innerhalb der Untersuchungsgruppe führen muß. Die Erfahrungen von Sirota und Mitarbeitern und unsere eigenen stimmen somit nicht ganz mit der Auffassung von Popper u. Brod überein, die wechselnde Ergebnisse hinsichtlich der Filtration und Resorption erzielten, welche sie veranlaßte, für die verminderte Diurese in der Nacht nicht die Niere selbst, sondern vielmehr extrarenale Einflüsse verantwortlich zu machen. In diesem Zusammenhang muß aber vermerkt werden, daß die letztgenannten Autoren mit der endogenen Kreatininclearance untersuchten. Diese ist im weitestgehenden Maße von der Diurese abhängig, was auch aus den Einzelergebnissen der Autoren ersichtlich wird. So lassen sich u. E. die von ihnen beobachteten gleichzeitigen Steigerungen bzw. Senkungen der Diurese und der Filtration nachts erklären, die zu falschen Schlußfolgerungen führen können.

Wir möchten in teilweiser Übereinstimmung mit Sirota und Mitarbeitern aus unseren Untersuchungen schließen, daß die Herabsetzung der Diurese bei gesunden Kindern nachts zum Teil auch durch Verminderung der glomerulären Leistung und Nierendurchblutung zustande kommt. Voraussetzung zu dieser Funktionsstörung scheint in erster Linie der Schlaf zu sein, wobei auf Grund des verstärkten Tonus des „trophotrop-endophylaktischen" Regulationssystems alle Stoffwechselfunktionen herabgesetzt werden (Hess). Unsere Ergebnisse widersprechen dabei in keiner Weise den grundsätzlichen Tatsachen, daß die verminderte Wasserausscheidung während der Nacht *vorwiegend* durch die verstärkte Freisetzung von Adiuretin bedingt ist (Rodeck u. Kaulen). Wir konnten lediglich feststellen, daß die Gl.F. nicht — wie Rodeck u. Kaulen meinen — eine vom Organismus relativ konstant gehaltene Größe darstellt, sondern gewissen Schwankungen während des Tag-Nacht-Rhythmus unterliegt und bei der Diureseperiodik unbedingt in Rechnung gestellt werden muß.

Bei Patienten mit akuter und chronischer Glomerulonephritis waren in unserem Krankengut die Gl.F. und die tubuläre Leistung in der Nacht nach 24 Uhr wesentlich stärker eingeschränkt, als es am Tage ohnehin schon der Fall war. Der N.T.Q. betrug für Inulin im Durchschnitt 0,69 und für PAH 0,87, d. h. es bestand bei ihnen eine stärkere Verminderung der nächtlichen Nierenfunktion als bei gesunden Kindern. Dieser Abfall der Leistung war hinsichtlich der Gl.F. bereits bei den 20-Uhr-Vergleichsbestimmungen auffällig, wo der N.T.Q. 0,75 betrug. Die PAH-Clearance dagegen war um 20 Uhr durchschnittlich der Tagesclearance gleich geblieben.

Wenn bei Nephropathien eine Nykturie auftritt, so ist sie demnach nur durch eine *starke Senkung* der tubulären Rückresorption zu erklären. Der größte Teil der akuten Nephritiden zeigt aber keine Nykturie, was zumindest nach unseren Erfahrungen bei Kindern zutrifft. Vielmehr sehen wir ja meistens im akuten Stadium das Gegenteil, was sich auch in der Zunahme der Lidödeme über Nacht widerspiegelt. Dieses klinische Symptom muß u. E. vorwiegend die Folge der verstärkten nächtlichen Filtrationsstörung der kranken Nieren sein. Aus unseren Ergebnissen können wir noch eine weitere, klinisch verwertbare Schlußfolgerung ziehen. Es zeigte sich nämlich, daß die TCl bei a.d.G.N. nachts noch eingeschränkt sein kann, wenn sie selbst auf Grund des Heilungsverlaufs bei der Tagesuntersuchung schon normalisiert war, wie sich aus den Einzelergebnissen der Tabelle 2 entnehmen läßt. Diese Beobachtung besagt, daß die Tag-Nacht-Vergleichsbestimmung als zusätzliche Prüfung der Nierenfunktion im Verlaufe von Nephropathien geeignet ist.

Im Gegensatz zur Niereninsuffizienz sehen wir bei Herzerkrankungen Nykturien, die in erster Linie durch gesteigerte Filtration und besonders auch durch Vermehrung der Nierendurchblutung bedingt sein muß. In unserem Untersuchungsgut ließ sich eine signifikante Steigerung der TCl für Inulin und PAH nachweisen. Wir können daher der von Popper u. Brod vertretenen Meinung nicht zustimmen, daß die Ursache dieser Nykturie in einer veränderten Leistung der Vorniere zu suchen sei. Unsere Ergebnisse sprechen mehr dafür, daß durch die nachts vorhandene allgemeine Ruhe eine bessere Durchblutung von Herz und Nieren ermöglicht wird, welche zu einer Erhöhung der Clearancewerte führt. Wieweit auch die bessere Durchblutung der Vorniere eine Rolle dabei spielt — wie Popper u. Brod annehmen —, sei dahingestellt.

Unsere Untersuchungen haben schließlich auch noch gezeigt, daß die Prüfung der Nierenfunktion mit der Mikrototalclearancemethode möglich ist und zu denselben Ergebnissen führt wie die Originalclearance mit Dauerinfusion und Dauerkatheter. Die Einfachheit der Methode erlaubt uns, Clearanceuntersuchungen bei Kindern systematischer als bisher durchzuführen.

## Zusammenfassung

Mit Hilfe von Clearanceuntersuchungen wurde zur Frage des Tag-Nacht-Rhythmus der Nierenfunktion bei gesunden, nieren- und herzkranken Kindern Stellung genommen. Die Bestimmung der Glomerulumfiltration und Tubulusfunktion bzw. Nierendurchblutung erfolgte mit Inulin und PAH mit Hilfe einer Mikrototalclearancemethodik.

Wir konnten folgende Feststellung treffen:

1. Bei nierengesunden Kindern war eine leichte Verminderung der Filtrationsrate und der Nierendurchblutung nachts zur Zeit des tiefsten Schlafes durchschnittlich um je rd. 7% nachweisbar. Die Nacht-Tag-Quotienten betrugen im Mittel 0,93 (Inulin) und 0,94 (PAH).

2. Die nierenkranken Kinder (akute und chronische Glomerulonephritis) zeigten eine erhebliche *weitere* Einschränkung der Nierenleistung gegenüber der Morgenuntersuchung. Besonders auffällig war das starke Absinken des mittleren Nacht-Tag-Quotienten der Inulinclearance auf 0,69, während er für PAH 0,87 betrug. Gegenüber nierengesunden Kindern bestand eine hochsignifikante Differenz. Im Durchschnitt sank die Glomerulumfiltration nach 24 Uhr um 31% und die Nierendurchblutung bzw. tubuläre Exkretionsleistung um 12% ab. Wenn bei Nephropathien eine Nykturie eintreten sollte, so müßte sie also durch eine starke Senkung der Rückresorption erfolgen.

Bei akuten ödematösen Nephropathien läßt sich aber klinisch meist eine verstärkte Wasserretention über Nacht feststellen, die durch die stark herabgesetzte Filtrationsleistung bedingt ist.

3. Bei herzkranken Kindern bestand eine Umkehr des physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus in der Clearancefunktion. Die mittleren Nacht-Tag-Quotienten für Inulin betrugen 1,08 und für PAH sogar 1,23. Im Durchschnitt war ein Ansteigen der PAH-Clearance nach 24 Uhr um 23% zu verzeichnen, d. h. daß zur Zeit des tiefsten Schlafes und allgemeiner Ruhe die Nierendurchblutung und auch die Glomerulumfiltration anstiegen. Der kardiale Typ der Nykturie kommt demnach durch gesteigerte Filtration zustande.

4. Da unsere Ergebnisse nahezu mit den wenigen publizierten, die bisher nur bei Erwachsenen mit der Standardclearance durchgeführt worden sind, übereinstimmen, ist der Schluß erlaubt, daß das von uns angewandte Mikrototalclearanceverfahren als Routinemethode brauchbar ist.

## Literatur

Brod, J.: Zit. n. H. W. Smith: The kidney. Structure and function in health and disease. New York: Oxford University Press 1951.
Dutz, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **2**, 1065 (1951).
Hess, W. R.: Zit. n. H. Rodeck u. R. Kaulen: Z. Kinderheilk. **74**, 610 (1954).
Jores, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 244 (1933); **175**, 484 (1935); **178**, 109 (1936).
Menzel, W., J. Blume u. R. Silber: Z. ges. exp. Med. **119**, 654 (1952).
Mewes, U.: Inaugural-Dissertation. Magdeburg 1960.
Popper, H., u. J. Brod: Z. klin. Med. **134**, 196 (1938).
Quincke, H.: Zit. n. H. Rodeck u. R. Kaulen: Z. Kinderheilk. **74**, 610 (1954).
Rodeck, H., u. R. Kaulen: Z. Kinderheilk. **77**, 261 (1955/56).
Rosenkranz, A., u. W. Swoboda: Neue öst. Z. Kinderheilk. **1**, 356 (1956).
— — Arch. Kinderheilk. **155**, 2 (1957).
Runeberg, J. W.: Zit. n. H. Rodeck u. R. Kaulen: Z. Kinderheilk. **74**, 610 (1954).
Schreiter, G.: Z. Kinderheilk. **82**, 450 (1959).
— Z. ges. inn. Med. (im Druck).
Simpson, G. E.: J. biol. Chem. **59**, 107 (1924); **84**, 393 (1929).
Sirota, J. H., D. S. Baldwin and H. Villareal: J. clin. Invest. **29**, 187 (1950).
Volhard, F.: Handbuch der inn. Med., Bd. 6/1, S. 1. Berlin: Springer 1931.

Doz. Dr. G. Schreiter, Chefarzt der Kinderklinik im Städtischen Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin N O 18, Leninallee 171

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 83—99 (1961)

Aus dem Pathologischen Universitätsinstitut Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. Holle)

# Über Reticulose im Kindesalter

Von

Henner Krug

Mit 4 Textabbildungen

*(Eingegangen am 7. November 1960)*

## Einteilung der Reticulosen

Die Konzeption des reticulo-endothelialen Systems (RES) hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen (Aschoff). Dies gilt besonders auch für die pathologischen Veränderungen. Die Systematik der Pathologie des RES ist jedoch problematisch, und es gibt hier bald so viel Einteilungsvorschläge wie Autoren, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben. Wenn sich auch die Systeme der verschiedenen Forscher durch viele Einzelheiten voneinander unterscheiden, so lassen sich doch gewisse gemeinsame Prinzipien herausschälen, die die Übersicht erleichtern. Für pathologische Ausdrucksformen des RES wird heute allgemein der von Letterer stammende Begriff „Reticulose" gebraucht, der ältere Begriffe wie „Histiocytomatose" (Epstein) oder „Reticuloendotheliose" (Ewald) abgelöst hat. Die Gepflogenheit, *alle* pathologischen Vorgänge im RES als Reticulose zu bezeichnen, hat für die Praxis den Nachteil, daß damit die banalen, ungemein häufigen Begleitreticulosen mit dem gleichen Ausdruck bezeichnet werden, wie seltene, prognostisch häufig sehr ungünstige Formen. Die Einteilung ist aber vom Standpunkt der allgemeinen Pathologie durchaus gerechtfertigt.

In vielen Einteilungen finden sich die folgenden 3 Hauptgruppen (Epstein; Uehlinger; Oberling u. Guerin; Rohr; Fresen; Rotter u. Büngeler; Janssen; Brücher), die bei einer Anzahl von Autoren überhaupt sämtliche Reticulosen umfassen (Rotter u. Büngeler, Fresen, Janssen, Brücher):

1. Metabolische Reticulosen, insbesondere Thesaurismosen, wie Morbus Gaucher und Morbus Niemann-Pick. Hier ist bezeichnend die sichtbare und bevorzugte Beteiligung des RES an Lipoidstoffwechselstörungen (Letterer 1948).

2. Entzündliche Reticulosen. Hierunter fallen einfache Reaktionen, wie z. B. die lymphoreticuläre Hyperplasie und die Granulomatosen

verschiedenster Art, von dem einfachen Fremdkörpergranulom über spezifische Granulome (Tuberkulose, Typhus usw.) bis zur Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides.

3. Geschwulstartige Reticulosen. Auch hier ist die Abgrenzung schwierig. Von manchen Autoren (Roulet) werden hier nur die „ausgesprochen blastomatösen Reticulosen" mit eindeutigem Systemcharakter gerechnet: die reine Reticulose des Kindesalters (Morbus Abt-Letterer-Siwe) und die des Erwachsenenalters (s. bei Fresen 1945), Reticulosen mit Ausschwemmung als 3. Form der Leukämien (Monocytenleukämie) und die von vornherein generalisierte Retothelsarkomatose. Rechnet man auch lokale neoplastische Wucherungen mit in diese Gruppe, so wäre auch das Retothelsarkom (Rössle, Roulet) hier mit einzuordnen, was Roulet jedoch nicht tut. Als Sonderformen geschwulstartiger Reticulosen sind die Hautreticulosen (Lit. s. bei Gottron) und das großfollikuläre Lymphoblastom (Brill-Symmers) anzuführen.

Innerhalb dieser 3 Gruppen sind dann noch weitere Einteilungen möglich und durchgeführt worden, so die in lokalisierte und generalisierte Formen (Fresen, Schilling). Schilling (1950) faßt die bei ihm anders eingeteilten Reticulosen der beiden ersten Gruppen als „reaktive Reticulosen" zusammen. Mit dieser Unterscheidung wird der Charakter der 3. Gruppe als eigentliche, primäre Erkrankung des RES deutlich, so daß manche (Symmers) im wesentlichen nur diese als Reticulose bezeichnen wollen.

In der Gruppe der geschwulstartigen Reticulosen kommt die Differenzierung in der Richtung reiner reticulärer (retothelialer[1]) Strukturen bei den sog. reinen oder essentiellen Reticulosen zum Ausdruck. Bei diesen Formen handelt es sich um systematisierte Wucherungen von Reticulumzellen. Man kann hier weniger nach dem morphologischen Bilde als vielmehr nach klinischen Gesichtspunkten 2 Formen unterscheiden: Die akute, sog. Säuglingsreticulose, die auch Kleinkinder befallen kann und die mehr chronisch verlaufende Reticulose bei Erwachsenen. In unserem Zusammenhang soll uns nur die kindliche Form interessieren.

## Akute Reticulose im Kleinkindesalter

In den klassischen Fällen bietet die akute Reticulose im Kindesalter ein typisches Bild. Die Krankheit wurde zuerst von Letterer 1924 unter der Überschrift „Aleukämische Reticulose" mit dem Untertitel „Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Reticuloendothelialapparates" beschrieben. In der Folgezeit wurden weitere Fälle veröffentlicht (Akiba, Krahn, Uher, Guizetti, Terplan u. a.), die von den Autoren als reaktiv gedeutet wurden. 1933 faßt Siwe seinen Fall als Krankheit sui generis mit vermutlicher primärer Störung im RES auf.

[1] Von Rössle u. Roulet wurde der Begriff Retothel bzw. retothelial für „netzig verbundene Belegzellen eines Gitterfasergerüstes" geprägt und ist keine Zusammenziehung des Wortes „Reticuloendothel", da nach moderner Auffassung die eigentlichen Endothelien an den beschriebenen Reaktionen keinen Anteil haben. Immerhin liegt die Gefahr der Fehldeutung des Begriffes „Retothel" nahe, weswegen z. B. Albertini diesen Begriff kritisiert und vermeidet.

Von Abt u. Denenholz wurde 1934 vorgeschlagen, die Erkrankung als Letterer-Siwesche Krankheit zu bezeichnen. Heute wird sie häufig „Morbus Abt-Letterer-Siwe" genannt. Die Erkrankung tritt meist im Säuglingsalter auf, vereinzelt sind auch Fälle bis etwa 5 Jahre beschrieben (z. B. Krahn). Die Erkrankung ist prognostisch sehr ungünstig und endet letal. Die wenigen geheilten Fälle (Burgstedt, Haas) sind wohl als wirklich reaktiv anzusehen; es ist zweckmäßig, diese nicht zum Morbus Abt-Letterer-Siwe zu rechnen. Im allgemeinen beträgt die Krankheitsdauer von den ersten Erscheinungen bis zum Tode wenige Wochen bis einige Monate, bei älteren Kindern gelegentlich auch 1—2 Jahre. Hierbei spielt möglicherweise die moderne Therapie eine Rolle, wie später erörtert werden soll. Die Symptomatik ist entsprechend der Definition der Reticulosen bestimmt durch eine generalisierte Proliferation der Retikulumzellen, d. h. also eine Vergrößerung der Organe, die besonders reichlich die Elemente des RES enthalten. Wenn es sich auch um eine generalisierte Erkrankung handelt, so ist doch das Ausmaß des Befalls der einzelnen Organe in den beschriebenen Fällen sehr wechselnd. Hieraus ergibt sich eine große Mannigfaltigkeit des klinischen Erscheinungsbildes. In der Regel sind ein großer Milztumor, eine mäßige Vergrößerung der Leber (Hepatosplenomegalie) und Schwellung thorakaler, abdominaler und auch peripherer Lymphknoten zu finden. Auch der Lymphapparat des Darmes kann beteiligt sein. Häufig erscheint eine (sekundäre) Anämie. Von besonderem Interesse sind haemorrhagische Veränderungen an der Haut, die histologisch das typische Bild der Reticulose bieten (Abb. 3). Die Hauterscheinungen treten häufig als erste auf, in einem Falle sogar schon bei der Geburt (Bonstein). Schwierig zu beurteilen ist die Pathogenese der bei der Reticulose wohl nie fehlenden Infektionen oder Zeichen allgemeiner Intoxikation. Neben im Kindesalter bekanntlich oft schwer zu deutenden uncharakteristischen Fieberzuständen (z. B. in dem Fall von Siwe) und schwerer fieberhafter Sepsis (Krahn) finden sich auch lokalisierte Infektionen, wie Otitis media purulenta (Letterer 1924) oder schwere Entzündungen im Bereich des Waldeyerschen lymphatischen Rachenringes (Akiba, Freud). Terminal werden oft Bronchopneumonien beobachtet. Das Auftreten von Infektionen ist so charakteristisch, daß die Erkrankung auch vielfach als „infektiöse" Reticulose bezeichnet wird. Damit ist das Problem angeschnitten, ob überhaupt die Abt-Letterer-Siwesche Erkrankung als essentielle Reticulose aufzufassen ist, oder ob es sich nicht vielmehr um eine abnorm starke, reaktive Reticulose bei bestehender Infektion handelt. Diese Möglichkeit wurde schon bei Letterer (1924) diskutiert. Akiba, Krahn und Uher hielten die von ihnen beschriebenen Fälle für rein reaktive Reticulosen. Heilmeyer u. Begemann handeln diese Fälle in der letzten Auflage des Handbuches der Inneren Medizin unter den „aleukämischen Reticu-

losen" ab, weisen aber ausdrücklich auf die Problematik hin. Für viele Fälle ist es jedoch sehr wahrscheinlich, daß die diffuse Wucherung der Reticulumzellen der Primärvorgang ist, in deren Gefolge sich Resistenzschwäche und Infektionen einstellen, die einen anscheinend akuten Beginn vortäuschen. Als einen Beweis dafür sehen wir mit SCHAFER die Tatsache an, daß die Hautveränderungen, die sich als typische Reticulose erweisen, häufig dem Ausbruch der eigentlichen Krankheit vorausgehen.

Unter Einschluß von 3 eigenen Fällen gibt SCHAFER 1949 die Zahl der bisher beschriebenen Fälle von akuter Reticulose im frühen Kindesalter mit 24 an. In der Folgezeit sind noch einige hinzugekommen (ALERTE u. LEVY; BEYER; MIKULOWSKI; PETER; CHILDERS; KUCSKO; FROMMER; GROH u. GRUZICZKA; BONSTEIN; BURGSTEDT; FREUD; LEVINSKI; MARCHIAFAVA u. BIGNAMI; SANTELMANN; WENDT; CLAIREUX u. LEWIS; NÖLLER; FEYRTER). Nach BONSTEIN kann man heute mit etwa 40 beschriebenen Fällen von Morbus Abt-Letterer-Siwe rechnen. Die Mitteilung von Einzelfällen erscheint auch heute noch zweckmäßig wegen der noch strittigen Stellung der Erkrankung im nosologischen System der Reticulosen. Außerdem ergeben sich durch die Fortschritte der Pharmakotherapie, insbesondere durch die Anwendung der Antibiotika, der Cytostatika und der Cortisonderivate neue Probleme. Im Folgenden soll daher ein eigener Fall mitgeteilt werden.

## Eigener Fall

H., Martina, geb. 26. 6. 1954. Auszug aus den Krankenpapieren[1] der Universitätskinderklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. J. DIECKHOFF):

Das Kind war 1957 im Alter von 3 Jahren nach einer Masernerkrankung erstmalig mit Mittelohrentzündung und Ohrenlaufen erkrankt. Am 11. 1. 1959 erkrankte das Kind erneut an Otitis media und Lymphknotenschwellung im Hals- und Kieferwinkelbereich. Ferner bestanden leichte meningitische Zeichen (Zellvermehrung im Liquor bis 364/3 Zellen, bei normalen Eiweißreaktionen). Unter entsprechender lokaler und antibiotischer Therapie besserte sich der Zustand allmählich. Im Blutbild fand sich eine deutliche Anämie von 8,8 g-% Hb und 2,26 Mill. Ery. bei nur 2800 Leukocyten.

Die Sternalpunktion vom 29. 1. 1959 ergab ein hyperplastisches Mark mit überwiegend ungranulierten, myeloblastenähnlichen Elementen; darunter einzelne von reticulärem Charakter.

Die Kontrolle vom 9. 3. 1959 war ungeheuer zellreich, in der Zusammensetzung aber ähnlich. Die Erythropoese war erheblich vermindert. Jetzt wurde das Zellbild von granulierten Zellelementen beherrscht, die eine starke Polymorphie mit leuchtend blauem, sehr unregelmäßig begrenztem Plasma aufwiesen, darunter auch Zellen von ganz besonderer Größe. Die locker strukturierten Kerne haben oft einen großen Nucleolus, einzelne waren von monocytoider Form. Es fanden sich rasenartige Zellansammlungen.

[1] Den Auszug aus den Krankenpapieren verdanke ich freundlicherweise Herrn Dr. HESSE, Universitäts-Kinderklinik, Leipzig.

Eine Therapie mit Prednison und Hostacyclin über viele Wochen änderte den Charakter des Markbildes insofern, als die vorherrschenden pathologischen Zellen jetzt deutlich als reifere Reticulumzellen anzusprechen waren. Sie nahmen an Zahl erheblich zu und erreichten im Mark schließlich bis zu 85%. Die Erythro- und Myelopoese wurde weitgehend zurückgedrängt. Mehrfach waren Bluttransfusionen erforderlich. Eine Therapie mit dem Cytostaticum Endoxan konnte nur sehr verzögert aufgenommen werden, da die Zahl der Leukocyten immer an der unteren Grenze des therapeutisch Möglichen lag. Nachdem neben der Prednisontherapie durch i. v. Endoxangaben aber doch ein geringer Erfolg zu verzeichnen war, konnte das Mittel regelmäßig in Form von Tabletten über einige Wochen verabfolgt werden, bis schließlich im peripheren Blutbild bei 2000—3000 Leukocyten fast keine Neutrophilen, sondern ausschließlich Lymphocyten nachweisbar waren, so daß das Cytostaticum ganz abgesetzt werden mußte. Das Kind fühlte sich trotzdem unverändert wohl, blieb jetzt fieberfrei, hatte guten Appetit und als Nebenbefund der langen Prednisontherapie ein ausgeprägtes Cushingsyndrom. Leber und Milz waren immer gering vergrößert bei deutlich geblähtem, aber weichem Leib. Im Elektrophoresediagramm waren niemals wesentliche Abweichungen von der Norm nachweisbar. Ein Anhalt für Plasmocytom ließ sich auch in den Skeletaufnahmen nicht finden. Entlassung bei Wohlbefinden zunächst ohne Therapie in häusliche Pflege und ambulante Kontrolle.

MKR II ♂. Gerein. Tub. 1:400 + (BCG-geimpft als Neugeborenes). Aufnahmegewicht 15 kg. Entlassungsgewicht 19,3 kg. Es wurde dann Ende August erneut stationär aufgenommen, da es wiederum an einer Otitis media erkrankt war. Unter Behandlung mit Antibiotika und Ganglienblockern sowie Bluttransfusionen kam es zu einer Besserung des Allgemeinbefindens, so daß das Kind nochmals nach Hause entlassen werden konnte.

Die letzte stationäre Aufnahme erfolgte Ende Oktober 1959. Das Kind hatte an Gewicht abgenommen, hatte eine starke Anämie und eine erhebliche Leukopenie. Im Differentialblutbild fanden sich vorwiegend als Reticulumzellen gedeutete Formen. Auch das Mark bestand zu 85% aus Reticulumzellen. Es fand sich nur eine geringe Erythropoese, keine Myelopoese; eine Thrombopoese ließ sich spärlich nachweisen. Eine cytostatische Behandlung war wegen der Leukopenie nicht möglich. Unter Behandlung mit Bluttransfusionen und Antobiotika gelang es nicht, den Zustand in irgendeiner Weise zu beeinflussen. Es kam zu Haut- und Schleimhautinfiltraten, die sich zum Teil infizierten und schließlich Nekrosen bildeten, ohne erkennbare Heilungstendenz. Es trat zunehmende Kachexie auf. Am 3. 1. 1960 erfolgte 21.55 Uhr der Tod unter Schnappatmung im Alter von 5½ Jahren.

**Zusammengefaßte klinische Diagnose:** Reticulose, Anämie, chronische Otitis media. Die Sektion am 5. 1. 1960 (8 Uhr, Obduzent Dr. KRUG) hatte folgendes Ergebnis (im Auszug):

Hochgradig reduzierter Ernährungszustand. An der Haut fanden sich zahlreiche bis fingernagelgroße flache Ulcera mit aufgeworfenen Rändern sowohl am Stamm als auch an den Extremitäten, vereinzelt auch etwa erbsgroße hämorrhagisch veränderte Infiltrate. An den Weichteilen des Kopfes und am Gehirn außer einer gering vermehrten Blutfülle der Leptomeninx kein krankhafter Befund. Die Mittelohren waren beiderseits mit dickem eitrigen Inhalt gefüllt (bakteriologisch: Staphylococcus aureus anhaemolyticus). Die Nebenhöhlen waren unauffällig. Die rechte Tonsille war zerklüftet mit einem etwa ½ cm tiefen blau-rot gefärbten Geschwür, die linke Tonsille ebenfalls zerklüftet, blau-schwarz pigmentiert. Die Halslymphknoten erschienen bis auf Bohnengröße vergrößert, von weicher Konsistenz, auf der Schnittfläche von blauschwarzer Farbe. Die bifurkalen und paratrachealen Lymphknoten

waren beiderseits vergrößert, zum Teil bis auf Pflaumengröße, im ganzen rechts ausgedehnter als links. Desgleichen waren sämtliche paraaortalen Lymphknoten auf über Bohnengröße vergrößert, von weicher Konsistenz, auf der Schnittfläche graurot. Auch die mesenterialen, perigastrischen und periportalen Lymphknoten waren ähnlich beschaffen. Inguinale und axilläre Lymphknoten etwa bohnengroß. Die Milz war ebenfalls vergrößert, Organgewicht 120 g, gegenüber 52 g Normalgewicht entsprechend dem Alter des Kindes (nach RÖSSLE u. ROULET), von weicher Konsistenz, Pulpa gerade abstreifbar. Die Leber wog 725 g (gegenüber 650 g Normalgewicht), auf der Schnittfläche braungelblich, mit angedeuteter Läppchenzeichnung. In den untersuchten Knochenteilen (Wirbelsäule, Sternum, beide Femores) überall rotes Mark. Im Herzbeutel fanden sich 40 ml trüb serösen Inhalts, der Herzmuskel war schlaff und auffallend blaß, die Herzkammern erheblich dilatiert. Die Lungen zeigten einen sehr stark vermehrten Flüssigkeitsgehalt und vereinzelte Verdichtungen in beiden Lungenunterlappen. Nieren auf der Schnittfläche blaßgelb, Mark und Rinde nur andeutlich abgrenzbar. An den übrigen Organen keine bemerkenswerten Befunde.

**Zusammengefaßter makroskopischer Befund:** Starke Hyperplasie der paraaortalen, periportalen, mesenterialen, perigastrischen und inguinalen Lymphknoten. Vergrößerung von Milz und Leber. Zahlreiche zum Teil ulcerierte Infiltrate der Haut. Allgemeine schwere Anämie. Mäßig starke Kachexie. Doppelseitige eitrige Otitis media. Nekrotisierende und ulcerierende Tonsillitis. Schwere Nephrose. Bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen. Zeichen des Herz-Kreislauf-Versagens: Schlaffe Dilatation aller Herzhöhlen. Schweres Lungenödem. Blutfülle der großen Venen. Cyanose und akute Blutstauung von Leber und Magendarmschleimhaut.

## Histologische Untersuchungen

*Methodik:* Das Material wurde zum Teil in Formalin, zum Teil in Maximowscher Flüssigkeit fixiert; nach Paraffineinbettung mit Haematoxylin-Eosin, van Gieson, Giemsa, Pappenheim und der Silbermethode von GOMORI gefärbt. Zur Darstellung von Fetten und Lipoiden wurden Gefrierschnitte mit Sudan III, Sudanschwarz und Nilblau gefärbt, nach vorheriger Behandlung mit Ammoniak zur Entfernung der Formalinniederschläge.

*Lymphknoten* (Abb. 1): Die normale Struktur der Lymphknoten ist aufgehoben. Insbesondere ist das lymphatische Gewebe weitgehend zurückgedrängt. An Stelle der Follikel liegen in den Randgebieten schüttere Haufen kleiner rundkerniger Zellen (Lymphocyten), Keimzentren sind nicht zu erkennen. Das histologische Bild wird beherrscht von gewucherten Reticulumzellen. Nur ganz vereinzelt findet sich eine schaumige Umwandlung des Protoplasmas dieser Zellen. Gelegentlich erscheinen kleine Riesenzellen mit mehreren (4—5) entweder kleinen runden, diffus und unregelmäßig im Plasma verteilten oder bizarr gestalteten, mehr zentral liegenden Kernen. In den abdominellen Lymphknoten ist die Wucherung der Reticulumzellen besonders ausgeprägt. In den thorakalen (bifurcalen und paratrachealen) Lymphknoten sind im Reticulum noch neutrophile, vorwiegend segmentkernige Leukocyten zu sehen. Im Bindegewebe innerhalb und außerhalb der Lymphknoten zeigen sich vereinzelt Ansammlungen gewucherter Reticulumzellen, an einigen Stellen auch in der Kapsel. Die Endothelien von Sinus und Capillaren sind geschwollen. In der Versilberung nach GOMORI (Abb. 2) findet sich eine mäßige Vermehrung des Gitterfasergerüstes.

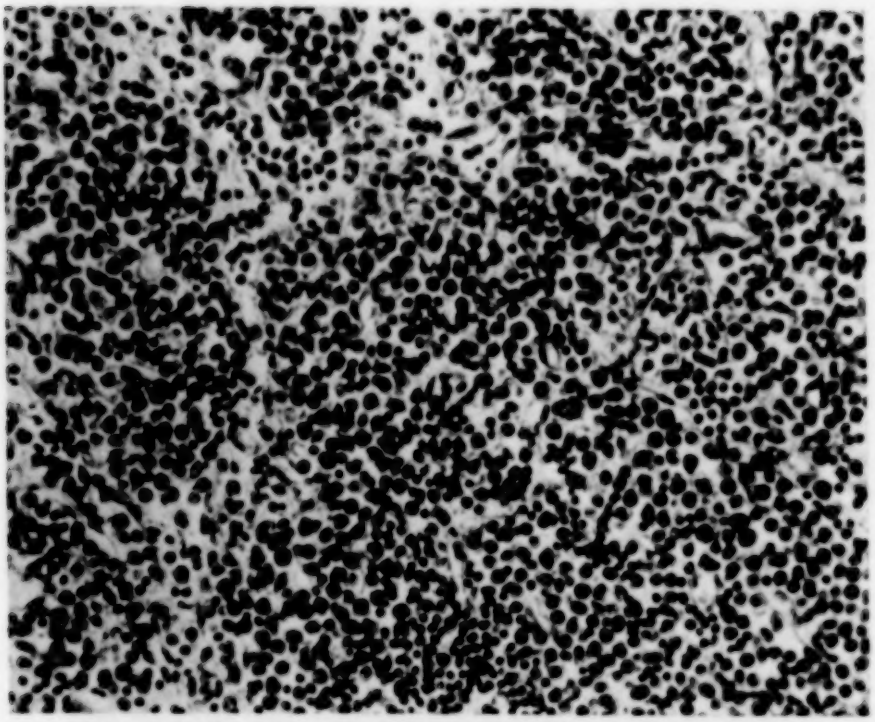


Abb. 1. Lymphknoten. Wucherung der Reticulumzellen mit weitgehender Zurückdrängung des lymphatischen Gewebes. Am unteren Bildrand (Mitte) Rest eines Follikels angedeutet. Hämatoxylin-Eosin. 220×

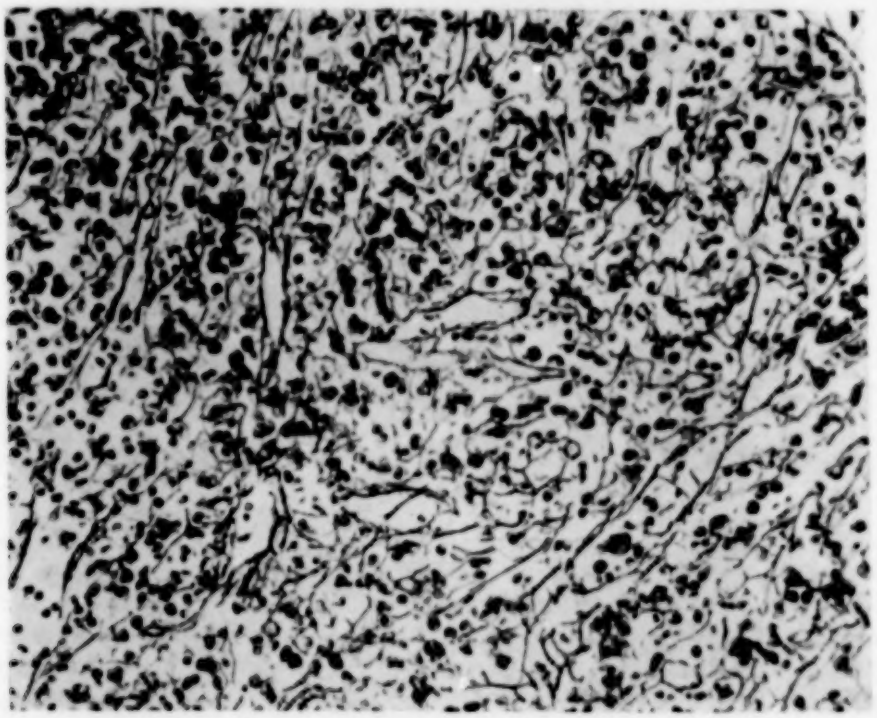


Abb. 2. Lymphknoten. Darstellung der Gitterfasern nach GOMORI. 220×

*Milz:* In der roten Pulpa zeigt sich eine starke, ziemlich gleichförmige Vermehrung großer runder Reticulumzellen, dazwischen nur wenig Leukocyten. Ferner zahlreiche frische und ältere Blutungen mit zum Teil intercellulärer Ablagerung von

eisenhaltigem Pigment. Die Kerne der Sinusendothelien springen deutlich in das Lumen vor. In der Färbung nach Gomori zeigt sich eine reichliche Bildung von Silberfasern. Die weiße Pulpa ist sehr stark zurückgedrängt, bis auf einige kleine Lymphocytenhaufen um die Zentralarterien.

Abb. 3. Retotheliales Infiltrat der Haut (Stratum reticulare) um eine Schweißdrüse. Oben im Bilde Haarwurzeln, in der Mitte Infiltrat, unten Knäuel von unverändertem Schweißdrüsenanteil. Hämatoxylin-Eosin. 220×

*Haut* (Abb. 3): Im Corium Infiltrate von Reticulumzellen, die überwiegend um die Blutgefäße, die ekkrinen Schweißdrüsen und ihre Ausführungsgänge und die Haarwurzeln herum gelegen sind. An einigen Stellen liegen zwischen den Reticulumzellen teils kleinere, teils ausgedehntere Infiltrate kleiner Rundzellen. Auch hier unterscheiden sich die gewucherten Reticulumzellen von anderen Zellen mesenchymaler Herkunft, durch stärkeren Chromatingehalt der Kerne und stärkere Oxyphilie des breiten Plasmas. In den Capillaren und Arteriolen des Stratum reticulare und der Subcutis findet sich eine auffällige Schwellung der Endothelien. Die Adventitiazellen liegen zum Teil zwiebelschalenartig um die etwas wandverdickten kleinen Gefäße herum. An einer Stelle zeigt sich ein deutliches kleinzelliges unmittelbar subendothelial gelegenes Intimagranulom, das das Gefäß bis auf einen sichel-

förmigen Querschnitt einengt. Im Gitterfaserbild (Färbung nach Gomori) zeigt sich eine deutliche Vermehrung der Reticulinfasern im Bereich der Infiltrate. In anderen Schnitten findet sich ein Ulcus.

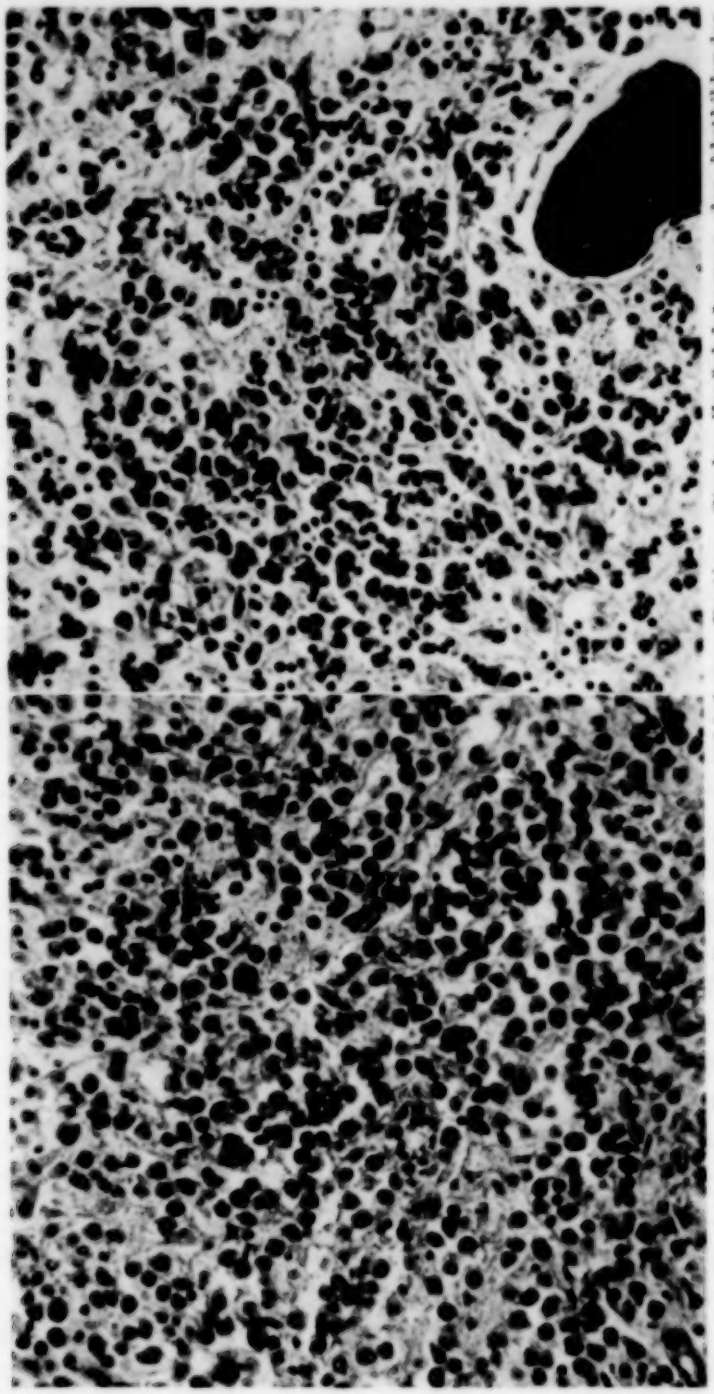


Abb. 4. Knochenmark. Zusammenstellung zweier verschiedener Partien. Starke Zurückdrängung der blutbildenden Anteile des Marks. Hämatoxylin-Eosin. 220×

*Knochenmark* (Abb. 4): Hier zeigt sich eine diffuse Wucherung der oben als Reticulumzellen beschriebenen großkernigen Zellen mit breitem eosinophilen Plasma. Blutbildende Zellen sind gegenüber normalem Befund weitgehendst zurückgedrängt, bei starker Vergrößerung sieht man in vielen Gesichtsfeldern fast nur retotheliale

Zellen. In der Gomorifärbung zeigt sich eine reichliche Bildung von Silberfasern. Die retotheliale Wucherung und damit auch die Zurückdrängung der Blutbildung ist im Femurmark weitaus stärker als im Sternalmark.

Bei den übrigen histologisch untersuchten Organen (Leber, Pankreas, Niere, Nebenniere, Schilddrüse, Herz, Lunge) finden sich nur im peripankreatischen Gewebe reticelzellige Infiltrate.

**Zusammengefaßte histologische Diagnose:** Diffuse Reticulose in Lymphknoten und Milz. Retotheliale Infiltrate in der Haut. Diffuse Reticulose des Knochenmarks. Reticuläre Infiltrate im peripankreatischen Gewebe. Gruppennekrosen der Leber. Lungenödem, konfluierende eitrige Bronchopneumonie.

## Diskussion

Histologisch findet sich also eine ausgedehnte Proliferation von Reticulumzellen besonders im lymphatischen System, wobei diese teilweise ganz uniform ist, wie in den Bauchlymphknoten, an anderen Stellen jedoch mit Leukocyten untermischt ist. Da letzteres vor allem in den thorakalen Lymphknoten zu beobachten ist, möchten wir dies auf Entzündungen im Zuflußgebiet intrathorakaler Lymphknoten beziehen. Die gewucherten Reticulumzellen zeichnen sich durch eine deutliche homogene Eosinophilie ihres Plasmas aus, wie das bei Reticulosen bekannt ist (HAAS), auch bei der Lymphogranulomatose. Sowohl in den Lymphknoten als auch in der Milz findet sich eine starke Zurückdrängung der lymphatischen Zellen. Wichtig für den deletären Verlauf ist die starke retotheliale Wucherung im Knochenmark (Abb. 4).

Außerhalb des RES im engeren Sinne finden sich außer im peripankreatischen Fettgewebe noch reticelzellige Infiltrate in der Haut, die hier vorwiegend gefäßgebunden sind, wie das auch für andere Reticulosen beschrieben ist (DI GUGLIELMO; FASANOTTI; GIGANTE u. FERRARA; FRESEN). In den Capillaren und den Arteriolen erschien die Wand stärker durchsaftet und die Endothelien aufgerichtet, eine bei Reticulosen bekannte Erscheinung (SCHALLOCK). Mit FRESEN und PLIESS sehen wir jedoch keinen Grund, das allgemeine Gefäßendothel in das RES einzubeziehen, wie GOORMATIGH das vorschlug. Das oben beschriebene Intimagranulom in einem Hautgefäß kann man in Analogie zu den Untersuchungen von FRESEN zur Histogenese tuberkulöser Intimaherde durch Proliferation subendothelial gelegener Histiocyten, wie sie von HUEPER und HÜSSELDORF beschrieben worden sind, erklären.

Es muß nun diskutiert werden, welche Stellung der vorliegend beschriebene Fall im System der Reticulosen einnimmt. Wenn wir vom morphologischen Befund ausgehen, dann handelt es sich um eine generalisierte Wucherung der Reticulumzellen im lymphatischen System und in der Haut, wobei die Differenzierung ganz in Richtung reticulärer Strukturen geht. Man kann dieses Bild also ohne Zweifel als Reticulose bezeich-

nen. Es bestehen jedoch gewisse Unterschiede gegenüber dem klassischen Bild des Morbus Abt-Letterer-Siwe. Hierbei muß man beachten, daß dieser Begriff ein klinischer ist, der neben dem morphologischen Bild noch durch die Akuität und infauste Prognose des Geschehens bestimmt wird. Auch in unserem Fall ist das Kind dem Grundleiden erlegen. Die meisten klassischen Fälle verlaufen jedoch schneller als unser Fall, der erst 2 Jahre nach dem zunächst akuten Beginn der Erkrankung ad exitum kam. Die Wandlung des Krankheitsbildes im Sinne eines mehr chronischen Verlaufs möchten wir im wesentlichen auf 2 Ursachen zurückführen:

1. Es ist bekannt, daß die Reticulose im Kindesalter um so protrahierter verläuft, je älter das Kind ist. Dieser Vorgang ist ganz verständlich, nach dem was wir über die biorheutische Nosologie (Bürger) wissen. So starb der eine Fall von Schafer, der im Alter von 3 Wochen erkrankte, bereits 23 Tage nach Beginn der Erkrankung, während die Krankheitsdauer bei dem 5jährigen Mädchen, das von Krahn beschrieben wurde, bei sehr akutem Beginn immerhin 6 Monate betrug. Im allgemeinen wird als obere Grenze der Krankheitsdauer der akuten Reticulose im Kleinkindesalter 2 Jahre angegeben, Rotter u. Büngeler sprechen von „bis zu wenigen Jahren".

2. Bei den heutigen Möglichkeiten hat die Therapie auch auf den Ablauf prognostisch absolut infauster Krankheiten einen bedeutenden Einfluß. Dies ist aus der Behandlung der wesensverwandten Systemerkrankungen (Leukämien, Lymphogranulomatose usw.) besonders augenscheinlich. Bei der Behandlung der essentiellen Reticulosen gibt es, wie mutatis mutandis bei anderen malignen Krankheiten auch, 2 grundsätzliche Möglichkeiten: einmal die Behandlung des Grundprozesses und zum anderen die der Komplikationen. Eine Behandlung, wenn auch nicht Heilung der Wucherung der Reticulumzellen ist mit Cytostatika, wie sie auch bei unserem Fall zum Einsatz kamen, möglich. Die geringe therapeutische Breite der heute verfügbaren Cytostatika macht sich besonders am blutbildenden Knochenmark bemerkbar. Wie Abb. 4 zeigt, ist dieses bei der Reticulose ohnehin schon durch die Wucherung der Reticulumzellen geschädigt und die Anämie gehört schon zum Bild des unbehandelten, klassischen Morbus Abt-Letterer-Siwe. Die Leukocyten im strömenden Blut sind meist vermehrt, wohl als Reaktion auf die häufig auch unter dem Bild der Sepsis verlaufenden Infektionen. Es sind aber auch von vornherein leukopenische Fälle bekannt (Krahn). Auch in unserem Fall bestand schon vor cytostatischer Therapie eine ausgesprochene Leukopenie, so daß die später einsetzende cytostatische Behandlung wegen der auftretenden Granulocytopenie nicht in vollem Umfang angewendet werden konnte. Eine Zurückdrängung des lymphatischen Systems und eine Bremsung mesenchymaler Reaktionen ist durch ACTH und Corti-

sonderivate erreichbar; hier sind eindrucksvolle Remissionen beschrieben (Kucsko; Groh u. Gruziczka; Santelmann).

Von wesentlicher Bedeutung für den Ablauf der Reticulose ist das Auftreten von Infektionen, die als Folge der Resistenzschwäche entstehen. Diese meist bakteriellen Infektionen, die sich überwiegend am lymphatischen Rachenring, den Mittelohren und den Luftwegen und häufig auch in der Form septischer Krankheitsbilder abspielen, lassen sich durch Chemotherapeutika und insbesondere durch Antibiotica heute viel wirksamer als früher beeinflussen. Dies hat einmal zur Folge, daß die Kinder länger leben als früher, wo sie sehr bald den interkurrenten Infektionen erlagen. Zum anderen kann sich aber auch der pathologische Grundprozeß, die Wucherung der Reticulumzellen, wegen der verlängerten Lebens- und damit auch Krankheitsdauer ausgeprägter als früher entwickeln, zumal die Wirkungen der cytostatischen Therapie und der mesenchymalen Bremsung durch Cortison nur vorübergehend sind.

Als obere Grenze des Erkrankungsalters geben Rotter u. Büngeler etwa 5 Jahre an. Das soll jedoch nicht heißen, daß ältere Kinder (und auch Erwachsene) nicht ebenfalls an essentiellen Reticulosen erkranken könnten, nur ist es zweckmäßig, diese wenigstens formal aus dem Begriff der Abt-Letterer-Siweschen Erkrankung als einer akuten Reticulose des Kleinkindesalters herauszunehmen. Dabei ist jedoch nicht anzunehmen, daß die „akuten und chronischen Reticulosen älterer Kinder und Erwachsener" (Rotter u. Büngeler) sich prinzipiell von denen der Kleinkinder unterscheiden. Einige dieser Fälle sind gerade wegen ihrer protrahierten Verlaufsform und der dadurch leichter möglichen Beobachtung der einzelnen Stadien für das Verständnis der Pathogenese von besonderer Bedeutung. So fanden sich bei dem Fall von Rohrkrämer (17jähriges Mädchen), dem Heilmeyer u. Begemann in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung beimessen, bereits ein Vierteljahr vor Beginn der eigentlichen Erkrankung Veränderungen im Sternalmark im Sinne einer Reticulose. Das sich dann anschließende septische Bild muß hier also wohl als Folge einer primär retothelialen Erkrankung angesehen werden. Diese Frage läßt sich im Kindesalter oft schwer entscheiden, wegen der hier an sich größeren Infekthäufigkeit und -anfälligkeit. Eine infektiöse Genese der Abt-Letterer-Siweschen Erkrankung ist jedoch heute nicht mehr wahrscheinlich (Feyrter). Die Krankheit ist eher den neoplastischen Leiden zuzuordnen, wie das eine Anzahl von Autoren (s. o.) vorgenommen haben. Hier taucht jedoch die gleiche Problematik auf wie bei anderen Systemerkrankungen. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang der Fall von Benecke, den Rössle in seiner berühmten Abhandlung über das Retothelsarkom (1939) als Kombination von aleuämischer Reticulose (Abt-Letterer-Siwe) mit lokal bösartigem Retothelsarkom auffaßt.

Ferner wird das klinische Bild modifiziert durch die Nebenwirkungen der Medikamente. So trat bei unserem Fall während der klinischen Behandlung durch die langdauernde Prednisonanwendung ein Cushingsyndrom auf.

**Zusammenfassend** möchten wir den oben beschriebenen Fall unter die neoplastischen Reticulosen einordnen, wobei es schließlich zu einer Ausschwemmung (s. ROULET) von Reticulumzellen ins Blut gekommen ist, jedoch als aleukämische Form. Klinisch gehört unser Fall wohl ohne Zweifel zur Abt-Letterer-Siweschen Erkrankung, die durch das Alter des Kindes und Therapie eine vom klassischen Bild abweichenden Verlauf genommen hat.

Es sei noch kurz auf eine weitere Problematik hingewiesen. Die Stellung der Abt-Letterer-Siweschen Erkrankung im nosologischen System der Reticulosen erscheint einigermaßen klar, auch unter Berücksichtigung der heute noch nicht endgültig geklärten Frage der infektiösen Genese. Von großem, auch praktischem Interesse sind jedoch Beziehungen zwischen der Reticulose des Kleinkindesalters zu 2 anderen Erkrankungen, bei denen das RES maßgebend beteiligt ist. Es handelt sich hierbei einmal um die Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung (Lit. s. CHESTER, CHIARI, HELLNER) und zum anderen um das eosinophile Granulom des Knochens (s. PLIESS und GÜTHERT). Beide Krankheitsbilder sind in klassischen Fällen ganz typisch und lassen sich hier eindeutig vom Abt-Letterer-Siwe abgrenzen. Bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit handelt es sich um ein reticelzelliges Granulationsgewebe mit lipoidhaltigen Schaumzellen und besonderem Befall des Knochens. Auch das eosinophile Granulom besteht aus einem reticelzelligen Granulationsgewebe mit Riesenzellen und reichlich Eosinophilen; außerdem herdförmige Abscedierung. Bei der typischen Reticulose finden sich diese Erscheinungen nicht. Es sind aber in der Literatur Fälle beschrieben, bei denen sich die Bilder so überschneiden, daß eine genaue Einordnung schwer möglich ist (FREUND u. RIPPS; JAFFE u. LICHTENSTEIN; GEPTS u. VERTRUYEN; HANSEN; SANTELMANN u. GIRGENSOHN; s. a. bei FEYRTER). Es wird daher von einer Anzahl von Autoren (FARBER; GREEN u. FARBER; HELLNER; THANNHAUSER; FREUD; WALLGREN; GLANZMANN; RÖSSLER; SANTELMANN u. a.) angenommen, daß es sich bei den 3 Krankheiten (Reticulose, Hand-Schüller-Christian und eosinophiles Granulom) um verschiedene Verlaufsformen ein und derselben Krankheitsform handele. JAFFE u. LICHTENSTEIN trennen das eosinophile Granulom von der gemeinsamen Gruppe ab. Eine Anzahl von Autoren (LETTERER; GÜTHERT; PLIESS; WEBER; ARNOLD; NASH u. CAVANAGH; FRESEN) sehen auch heute noch in den 3 Bildern auch 3 verschiedene Grundkrankheiten.

Wir können an Hand unseres eigenen Falles nicht zur Klärung dieser Fragen beitragen, da es sich bei uns um eine reine Reticulose handelt.

Dem ganz vereinzelten Auftreten von Schaumzellen messen wir in diesem Zusammenhang keine weitere Bedeutung bei; es zeigt aber immerhin, welch große Wandlungsfähigkeit die Reticulumzellen auch bei den sog. reinen Fällen haben. Feyrter, der in einer sehr lesenswerten Abhandlung die Problematik bespricht, neigt zwar dazu, die 3 Krankheitsbilder letzten Endes als Einheit zu betrachten, weist aber ausdrücklich darauf hin, wie zweckmäßig es ist, die Krankheiten vom klinischen Standpunkt aus zu unterscheiden. Dies gilt in Sonderheit in Bezug auf die Prognose, die beim Abt-Letterer-Siwe absolut infaust ist, während sie z. B. beim eosinophilen Granulom des Knochens gut sein kann, ein Gesichtspunkt, auf den auch schon Roussy u. Oberling hinweisen.

## Zusammenfassung

Die Pathologie des RES wird im Anschluß an die meisten Autoren vereinfachend in folgende 3 Gruppen eingeteilt:

1. Metabolische Reticulosen (Thesaurismosen),
2. Entzündliche Reticulosen,
3. Geschwulstartige Reticulosen.

Zur 3. Gruppe gehört die akute Reticulose des Kleinkindesalters (Morbus Abt-Letterer-Siwe). Ein selbst beobachteter Fall dieser seltenen Erkrankung wird beschrieben. Das weibliche Kind erkrankte erstmalig im Alter von 3 Jahren akut und verstarb nach verschiedenen Remissionen im Alter von 5½ Jahren. Die Diagnose wurde bereits klinisch aus Blutbild und Sternalpunktat gestellt. Bei der Sektion fand sich eine ausgedehnte Reticulose in Lymphknoten, Milz, Knochenmark und Haut. An Hand des eigenen Falles wird die Problematik der Erkrankung erörtert. Die Infektionen werden als Folge der durch die retothelialen Wucherungen verminderten Resistenz gedeutet. Durch die moderne Therapie ist insofern ein Wandel der Krankheit anzunehmen, als einmal durch antibiotische Behandlung die Infektionen besser beherrscht werden können und zum anderen durch Cytostatika und Cortisonderivate Remissionen des pathologischen Grundprozesses zu erreichen sind. Die Erkrankung endet jedoch immer letal.

Abschließend wird noch kurz auf Auffassungen in der Literatur eingegangen, wonach die Abt-Letterer-Siwesche Erkrankung, der Morbus Schüller-Christian-Hand und das eosinophile Granulom des Knochens verschiedene Ausdrucksformen des gleichen pathologischen Grundprozesses darstellen. An Hand des eigenen Falles, der die Reticulose in besonders reiner Ausprägung zeigt, kann hierzu nicht Stellung genommen werden; es wird jedoch darauf hingewiesen, wie wichtig es ist, zumindestens vom klinischen Standpunkt, in Ansehung der unterschiedlichen Prognose und Therapie, diese 3 Krankheiten getrennt zu betrachten.

## Literatur

*Allgemeines über RES und Reticulose*


Albertini, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Thieme 1955

Arnold, W.: Beitr. path. Anat. **108**, 1 (1943).
— Arch. Kinderheilk. **132**, 41 (1944).

Aschoff, L.: Verh. dtsch. Ges. Path. **16**, 107 (1913).
— Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **26**, 1 (1924).
— u. K. Kiyono: Folia haemat. (Lpz.) **15**, 383 (1913).
— u. M. Landau: Naturf. Ges. Freiburg **1913**, 20.

Boerner-Patzelt, D., A. Gödel u. F. Standenath: Das Retikuloendothel. Leipzig: Thieme 1925.

Brücher, H.: Dtsch. med. Wschr. **83**, 1784 (1958).

Chester, W.: Virchows Arch. path. Anat. **279**, 561 (1930).

Chiari, H.: Ergebn. Path. **24**, 396 (1931).
— Virchows Arch. path. Anat. **288**, 527 (1933).

Epstein, E.: Med. Klin. **21**, 1501 u. 1542 (1925).

Ewald, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923).

Farber, S.: Amer. J. Path. **17**, 625 (1941).

Fresen, O.: Acta haemat. (Basel) **6**, 290 (1951).
— Virchows Arch. path. Anat. **323**, 312 (1953).
— Verh. dtsch. Ges. Path. **37**, 26 (1954).
— Zur normalen und pathologischen Histologie des Retikuloendothelialen Systems. Retikulose-Monocytenleukämie. Düsseldorf 1945.

Freund, M., and M. Ripps: Amer. J. Dis. Child. **61**, 759 (1941).

Gepts, W., et H. Vertruyen: Acta clin. belg. **5**, 372 (1950).

Glanzmann, E.: Ann. paediat. (Basel) **155**, 1 (1950).

Goormatigh: Rev. belg. Sci. med. **3**, 8 (1931); zit. n. O. Fresen.

Gottron, H. A.: Hautarzt **4**, 49 (1953).

Green, W., and S. Farber: J. Bone Jt Surg. **24**, 499 (1942).

Güthert, H.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **89**, 388 (1952—1953).

Hansen, P.: Acta radiol. (Stockh.) **32**, 89 (1949).

Hellner, H.: Die Knochengeschwülste. 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950.

Hueper, W. C.: Arch. Path. (Chicago) **33**, 1 (1942).

Jaffe, H., and L. Lichtenstein: Arch. Path. (Chicago) **37**, 99 (1944).

Janssen, W.: Z. ärztl. Fortbild. **52**, 1016 (1958).

Kiyono, K.: Die vitale Carminspeicherung. Ein Beitrag zur Lehre der vitalen Färbung mit besonderer Berücksichtigung der Zelldifferenzierung im entzündlichen Gewebe. Jena: Fischer 1914.

Letterer, E.: Frankfurt. Z. Path. **30**, 377 (1924).
— Verh. dtsch. Path. Ges. **31**, 12 (1938).
— Dtsch. med. Wschr. **73**, 147 (1948).
— Ärztl. Forsch. **2**, 137 (1948).
— Die allgemeine Pathologie des Eiweiß-, Lipoid-, Kohlenhydrat- und Mineralstoffwechsels. Fiat Review **70**, 68 (1948).
— Verh. dtsch. path. Ges. **35**, 266 (1951).

MacNee, J. W., u. M. Landau: Beitr. path. Anat. **58**, 667 (1914).

Nash, F., and J. Cavanagh: Arch. Dis. Child. **27**, 391 (1952).

Oberling, Ch., et C. Guerin: Sang **8**, 892 (1934).

Pliess, G.: Verh. dtsch. path. Ges. **34**, 259 (1950); **35**, 261 (1951).
— Virchows Arch. path. Anat. **321**, 355 (1952).
Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Thieme 1949.
Rössle, R.: Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939).
— u. F. Roulet: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Springer 1932.
Rössler, H.: Wien. klin. Wschr. **67**, 688 (1955).
Rotter, W., u. W. Büngeler: Blut und blutbildende Organe in Kaufmann, E. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. u. 12. Aufl., Bd. I, 1, S. 414. Berlin: de Gruyter 1955.
Roulet, F.: Virchows Arch. path. Anat. **277**, 15 (1930).
— Verh. dtsch. path. Ges. **37**, 105 (1953).
Santelmann, Th., u. H. Girgensohn: Arch. Kinderheilk. **152**, 40 (1956).
Schallock, G.: Verh. dtsch. path. Ges. **34**, 266 (1951).
Schilling, V.: Virchows Arch. path. Anat. **196**, 1 (1909).
— Z. ges. Inn. Med. **5**, 506 (1950).
Symmers, W. St. C.: Brit. J. Radiol. **24**, 469 (1951).
Thannhauser, S.: Ärztl. Forsch. **2**, 295 (1948).
Uehlinger, E.: Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930).
Wallgren, A.: Amer. J. Dis. Childh. **60**, 471 (1940).
Wätjen, J.: Z. ges. inn. Med. Kinderheilk. **5**, 500 (1950).
Wiseman, B. K.: J. Amer. med. Ass. **107**, 2016 (1936).

*Vorwiegend kasuistische Beiträge*

Abt, R. F., and E. J. Denenholz: Amer. J. Dis. Childh. **51**, 499 (1936).
Akiba, R.: Virchows Arch. path. Anat. **261**, 262 (1926).
Alerte, F., and W. Levy: Jewish Mem. Hosp. Bull (N. Y.) **1**, 39 (1955).
Benecke, E.: Virchows Arch. path. Anat. **286**, 693 (1932).
Beyer, P.: Sem. Hôp. Paris **1956**, 1786.
Bonstein, H.: Schweiz. Z. allg. Path. **18**, 1257 (1955).
Burgstedt: Dtsch. med. Wschr. **79**, 1914 (1954).
Childers, J. H., and P. C. Price: Arch. Path. (Chicago) **58**, 142 (1954).
Feyter, F.: Medizinische **1955**, 1019.
Foot, N. C., and C. T. Olcott: Amer. J. Path. **10**, 218 (1934).
Freud, P.: Wien. klin. Wschr. **65**, 219 (1953).
Frommer, E. A.: Proc. roy. Soc. B **50**, 332 (1957).
Groh, Ch., u. O. Gruziczka: Neue öst. Z. Kinderheilk. **1**, 225 (1956).
Guizetti, H. U.: Virchows Arch. path. Anat. **292**, 194 (1931).
Haas, W.: Folia haemat. (Lpz.) **74**, 65 (1956).
Heilmeyer, L., u. H. Begemann: Hdb. Inn. Med. 4. Aufl., II. Band: Blut und Blutkrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951.
Krahn, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 179 (1926).
Kucsko, L.: Verh. dtsch. Ges. Path. **39**, 366 (1956).
Lausecker, H.: Wien. klin. Wschr. **68**, 433 (1956).
Letterer, E.: Frankfurt. Z. Path. **30**, 377 (1924).
Levinsky, W. J.: Arch. Path. (Chicago) **48**, 462 (1949).
Marchiafava, G., e A. Bignami: Arch. ital. Anat. Istol. path. **29**, 511 (1955); ref. in Path. Ber. **31**, 348 (1956).
Marie, Normand, Mallet e Salet: Zit. n. O. Fresen 1945.
Mikulowski, W.: Mschr. Kinderheilk. **105**, 181 (1957).
Nöller, H. G.: Mschr. Kinderheilk. **104**, 116 (1956).
Peter: Zbl. allg. Path. path. Anat. **91**, 485 (1954).
Podvinec, E., u. K. Terplan: Arch. Kinderheilk. **93**, 40 (1931).

Rohrkrämer, H.: Z. klin. Med. **146**, 310 (1950).
Roussy, G., u. Ch. Oberling: Wien. med. Wschr. **84**, 407 (1934).
Santelmann, T.: Dtsch. med. Wschr. **80**, 1152 (1955).
Schafer, E. L.: Amer. J. Path. **25**, 49 (1949).
Schultz, A.,E. Wermbter u. H. Puhl: Virchows Arch. path. Anat. **252**, 519 (1924).
Siwe, S. A.: Zschr. Kinderheilk. **55**, 212 (1933).
Terplan, K.: Verh. dtsch. Ges. Path. **25**, 69 (1930).
Uher, V.: Virchows Arch. path. Anat. **289**, 504 (1933).
Weber, H. W.: Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 264 (1951).
Wendt, F.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **99**, 173 (1959).

Dr. H. Krug, Leipzig C 1, Liebigstraße 26,
Pathologisches Institut der Universität

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 100—124 (1961)

Aus der Kinderheilanstalt Bad Orb (Chefarzt: Prof. Dr. H. Liebig) und der Balneologischen Forschungsstelle Bad Orb (Direktor: Priv.-Dozent Dr. G. Hildebrandt)

# Grundlagen für die oscillographische Diagnostik im Wachstumsalter

## Unter besonderer Berücksichtigung der Aortenisthmusstenose

Von

L. Ehni, G. Hildebrandt, G. Hildebrandt-Evers und H. Berger

Mit 9 Textabbildungen

*(Eingegangen am 21. Oktober 1960)*

## Einleitung

Obwohl die doppelseitige synchrone Pulswellenuntersuchung mit dem Oscillographen nach Gesenius u. Keller[1] seit Jahren zu den bewährten klinisch-diagnostischen Verfahren zählt (Literaturzusammenstellung s. A. u. G. Hildebrandt), ist bisher noch nicht über systematische Erfahrungen damit auf dem Gebiete der Kinderheilkunde berichtet worden. Dies ist nicht nur deswegen auffällig, weil die Oscillographie eine besonders schonende und deshalb auch beim Kinde beliebig wiederholbare Untersuchungsmethode darstellt, sondern vor allem deshalb, weil sich der oscillographische Befund nach allgemeiner Erfahrung gerade bei denjenigen Formen von Durchblutungsstörungen der großen und mittleren arteriellen Gefäße als besonders wertvoll erwiesen hat, die auch im Wachstumsalter vorkommen und zudem einer möglichst frühzeitigen Erkennung bedürfen.

Dies gilt zum einen für die Aortenisthmusstenose, die durch die Diskrepanz der Pulswellengröße im Stromgebiet oberhalb und unterhalb der Stenose einen äußerst charakteristischen oscillographischen Befund bietet (Graser und Mitarbeiter; Bär; Bär u. van Niewenhuizen; Bock und Mitarbeiter; Bock u. Zipp; Linder; Koppermann; Rotzler; Zenker und Mitarbeiter u. a.), während die subjektive palpatorische Beurteilung von Pulswellendifferenzen oft unsicher bleibt. Hinzu kommt, daß der Oscillograph auch die Möglichkeit einer vergleichenden graphischen Blutdruckmessung bietet, während die auskultatorische Methode gerade an den Beinen, wo die Verminderung der Blutdruckwerte im Vergleich zu den Armen zu den wichtigsten Zeichen der Aortenisthmusstenose gehört, oft versagt.

[1] Hersteller: Bosch & Speidel, Jungingen/Hohenzollern.

Isthmusstenose der Aorta wird in leichtester Form schon bei jedem 4. Menschen gefunden (Abbott), sie gehört neben dem offenen Foramen ovale zu den häufigsten angeborenen Mißbildungen des Herzens und der Gefäße (14,2% Abbott; 6,7% Derra und Mitarbeiter; 6,5% Chaez). Wegen ihrer ungünstigen Prognose (mittlere Lebenserwartung nur etwa 35 Jahre, vgl. Linder; Abbott; Frey u. Kuetgens; Zenker und Mitarbeiter u. a.) und der Möglichkeit einer rechtzeitigen chirurgischen Intervention sollten hier bewährte diagnostische Methoden, die sich zu einer systematischen Anwendung eignen, auch von den Kinderärzten besonders beachtet werden.

Zum anderen hat sich der oscillographische Befund auch zu einer schnellen und sicheren Lokalisation von arteriellen Embolien als besonders wertvoll erwiesen. Er kann hier die entscheidenden Voraussetzungen für ein schnelles chirurgisches Eingreifen liefern. Schließlich vermag die Oscillographie auch bei Gefäßverletzungen und ihren Folgezuständen praktisch wichtige Aufschlüsse zu geben.

Der Oscillograph nach Gesenius u. Keller registriert als mechanischer Direktschreiber die pulswellenbedingten Volumenschwankungen von Extremitätenabschnitten, die durch pneumatische Manschetten bei stufenweise variierten Entlastungsdrucken aufgenommen werden. Durch die Vereinigung von 2 Registriersystemen, die stets unter gleichen Bedingungen arbeiten, eignet er sich besonders zu einer vergleichenden Messung synchroner Pulswellen, was bei den oft schnell wechselnden Kreislaufverhältnissen wichtig erscheint.

Neben einer Beurteilung der Form der aufgezeichneten Oscillationen und ihrer Größe als Funktion des Entlastungsdruckes (sog. oscillometrische Kurve) hat die Messung der maximalen Oscillationshöhe (sog. Oscillometrischer Index) die größte praktische Bedeutung erlangt. Der Oscillometrische Index tritt in der Regel bei Entlastungsdrucken auf, die im Bereich des arteriellen Mitteldruckes liegen, obwohl hier keine strenge Beziehung besteht (vgl. A. u. G. Hildebrandt).

Die vergleichende Bewertung der Oscillometrischen Indices von korrespondierenden Gliedmaßenabschnitten sowie zwischen den oberen und unteren Extremitäten ist gerade in den letzten Jahren durch die Einführung des sog. I. und II. Oscillometrischen Quotienten (Gross; Hanke u. Hildebrandt) und deren statistische Bearbeitung für das Erwachsenenalter auf sichere quantitative Grundlagen gestellt worden.

Bei der großen Bedeutung, die der oscillographischen Methode insbesondere bei einer systematischen Fahndung nach der Aortenisthmusstenose im Wachstumsalter beigemessen werden muß, schien es uns wichtig, auch für diese Altersstufe eine sichere quantitative Basis für die Abgrenzung pathologischer Verhältnisse vom Gesunden zu gewinnen und zu erproben. Dabei wurde gleichzeitig von der Möglichkeit der oscillographischen Blutdruckmessung Gebrauch gemacht, die gerade bei der Diagnostik der Aortenisthmusstenose wertvolle Möglichkeiten bietet.

## Methode

Zur Festlegung des normalen oscillographischen Befundes im Wachstumsalter wurden 247 Kinder (130 Knaben und 117 Mädchen) im Alter von 3—16 Jahren (Altersverteilung s. Tabelle 1) oscillographisch untersucht, die sich zu einer 6wöchigen Bade- und Klimakur in der Kinderheilanstalt Bad Orb aufhielten. 81 der Kinder (53 Knaben und 28 Mädchen) waren frei von Herz- und Kreislaufstörungen, die übrigen wiesen keine höhergradigen Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit auf. Insbesondere wurden alle Verdachtsfälle auf Blutverteilungsstörungen sowie Hypertoniker ausgeschieden.

Tabelle 1. *Altersverteilung der 247 untersuchten Kinder*

| | 3—6 | 7—8 | 9—10 | 11—12 | 13—14 | 15—16 | Summen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Knaben | 15 | 15 | 21 | 31 | 35 | 13 | 130 |
| Mädchen | 10 | 16 | 26 | 34 | 20 | 11 | 117 |
| Summen | 25 | 31 | 47 | 65 | 55 | 26 | 247 |

Die Untersuchungen fanden fast ausschließlich zwischen 14 und 16 Uhr statt, um tagesrhythmische Einflüsse auszuschalten (vgl. Hildebrandt u. Hanke; Hanke u. Hildebrandt). Außerdem hielten sich die Probanden zu dieser Zeit zur Mittagsruhe im Bett auf, so daß eine ausreichende Vorruhe gewährleistet war und die Registrierungen in ruhiger Atmosphäre stattfinden konnten. Es erwies sich als zweckmäßig, daß den Kindern bei den Untersuchungen in den Schlafsälen Gelegenheit gegeben war, den Untersuchungsablauf bei den Mitpatienten zu verfolgen und sich dabei von der Harmlosigkeit der Methode zu überzeugen.

Die Pulswellenableitung erfolgte mit den mittelgroßen Originalmanschetten[1] von beiden Oberarmen und beiden Unterschenkeln (distaler Abschnitt). Die Registrierung geschah in üblicher Weise bei absteigender Manschettendruckstufenfolge mit Intervallen von 20 mm Hg im Bereich von 180—20 mm Hg. Der Oscillometrische Index wurde jeweils als mittlere Höhe der maximalen Oscillationsreihe errechnet. (Einzelheiten der Methode s. bei A. u. G. Hildebrandt).

Zu einer orientierenden Untersuchung über die normale systolische Blutdruckdifferenz Arm-Bein im Wachstumsalter wurden weitere 50 gut leistungsfähige Kinder ohne Herz- und Kreislaufstörungen (23 Knaben und 27 Mädchen) im Alter von 9—15 Jahren (mittleres Alter 12,7 Jahre) herangezogen. Zur vergleichenden graphischen Messung des systolischen Blutdruckes an 2 Extremitäten verfügt der Oscillograph über eine Zusatzeinrichtung, die es ermöglicht, den Druck in 2 proxalim angelegten Manschetten unter Kontrolle des Manometers stufenlos zu variieren, während 2 distale Manschetten, die mit den beiden Registriersystemen verbunden und auf einen unterhalb des zu erwartenden systolischen Druckes liegenden Druck aufgepumpt werden, das erste Durchschlagen der Pulswellen mit maximaler Empfindlichkeit aufnehmen. Die Messungen wurden jeweils an Arm und Bein der gleichen Seite durchgeführt, wonach das Mittel der rechts- und linksseitig gefundenen

[1] Wie wir nach Abschluß der Untersuchungen erfahren haben, werden von der Herstellerfirma des Oscillographen auch spezielle Kinder- und Säuglingsmanschetten hergestellt. Die hier mit den mittelgroßen Erwachsenenmanschetten gewonnenen Ergebnisse sind bezüglich der Oscillometrischen Quotientwerte auch bei Anwendung anderer Manschettengrößen gültig, wenn nur stets gleiche Manschettengrößen an Oberarmen und Unterschenkeln verwendet werden. Die Absolutwerte der Oscillometrischen Indices werden dagegen von Manschettengröße und anderen Ableitbedingungen beeinflußt.

systolischen Druckdifferenz Arm-Bein errechnet wurde. (Über die Möglichkeiten einer vergleichenden magnoscillatorischen Bestimmung des diastolischen und mittleren Blutdrucks mit dem Oscillographen vgl. SCHOSTOK; ELDAHL; LÖHLE).

Weiterhin wurden im Laufe der letzten Jahre insgesamt 40 Kinder, die sich zur Kurbehandlung in der Kinderheilanstalt aufhielten, der Balneologischen Forschungsstelle Bad Orb zur ambulanten oscillographischen Untersuchung zugewiesen, und zwar (vgl. Tabelle 6):

*Gruppe I:* 17 Kinder mit sicheren klinischen Zeichen einer Aortenisthmusstenose. Davon wurden bei wiederholten Kuren 3 Kinder je 2mal und 3 Kinder je 3mal untersucht, eines von diesen nach Resektion der Aortenisthmusstenose (Unters.-Nr. 15).

*Gruppe II:* 4 Kinder im Zustand nach Resektion der Aortenisthmusstenose.

*Gruppe III:* 11 Kinder mit klinischen Verdachtszeichen einer Aortenisthmusstenose, von denen eines bei Kurwiederholung kontrolliert wurde.

*Gruppe IV:* Weitere 9 Kinder, bei denen u. a. die auskultatorische Blutdruckmessung an Armen oder Beinen unsicher war.

In allen Fällen wurde die oscillographische Untersuchung nach mindestens 10 min ruhigem Liegen in der angegebenen Weise ausgeführt. In 33 Fällen wurde dabei auch die oscillographische Messung des systolischen Blutdrucks an allen 4 Extremitäten in Ruhe vorgenommen.

Bei 38 Untersuchungen wurde außerdem eine oscillographische Funktionsprüfung mit Arbeitsbelastung vorgenommen. Dazu wurden nach der Registrierung der Ruhewerte die Unterschenkel des Probanden auf einer gepolsterten Unterlage von — je nach Oberschenkellänge — 20—30 cm Höhe horizontal hochgelagert, wobei die Manschetten angelegt blieben. Die Arbeit bestand in Anlehnung an die Methode von ROTZLER in möglichst kräftigen Plantar- und Dorsalflektionen beider Füße über 10 min bzw. bis zum Auftreten von Beschwerden oder Ermüdung, die zum vorzeitigen Abbruch führen. Sofort nach Ende der Arbeitsbelastung wurde bei noch hochgelagerten Unterschenkeln die oscillographische Untersuchung wiederholt. Um bei den sich schnell ändernden Kreislaufverhältnissen identische Pulswellen an Oberarmen und Unterschenkeln vergleichen zu können, wurden diese Untersuchungen gleichzeitig mit 2 Oscillographen (von gleicher Empfindlichkeit) vorgenommen.

## Ergebnisse

### *A. Der normale oscillographische Befund im Wachstumsalter*

**1. Der Oscillometrische Index.** Obwohl der Oscillometrische Index kein Maß für die Durchblutungsgröße sondern bestenfalls nur ein Ausdruck der im erfaßten Gefäßquerschnitt wirksamen Kreislaufenergie ist (vgl. A. u. G. HILDEBRANDT), ist die Entwicklung der maximalen Oscillationsgröße im Wachstumsalter schon deshalb von Interesse, weil sie der Ausgangspunkt der vergleichenden Bewertung des oscillographischen Befundes ist. DORTENMANN hat bereits auf Grund umfangreicher Erfahrungen angegeben, daß die Größe der Oscillometrischen Indices an den verschiedenen Meßorten bis zum Ende des Entwicklungsalters zunimmt, um dann über mehrere Jahrzehnte hin ziemlich konstant zu bleiben. Quantitative Angaben darüber wurden aber bisher nicht mitgeteilt.

Abb. 1 zeigt die Gruppenmittelwerte der Oscillometrischen Indices (Mittel von rechts und links) an Oberarmen und Unterschenkeln bei

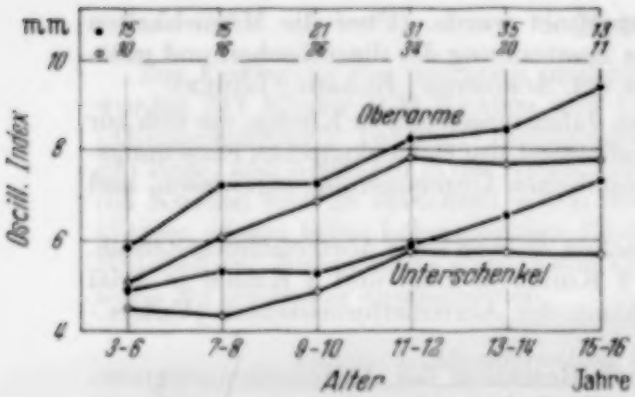



Abb. 1. Die Altersentwicklung der Oscillometrischen Indices an Oberarmen und Unterschenkeln bei 130 Knaben (●) und 117 Mädchen (○)

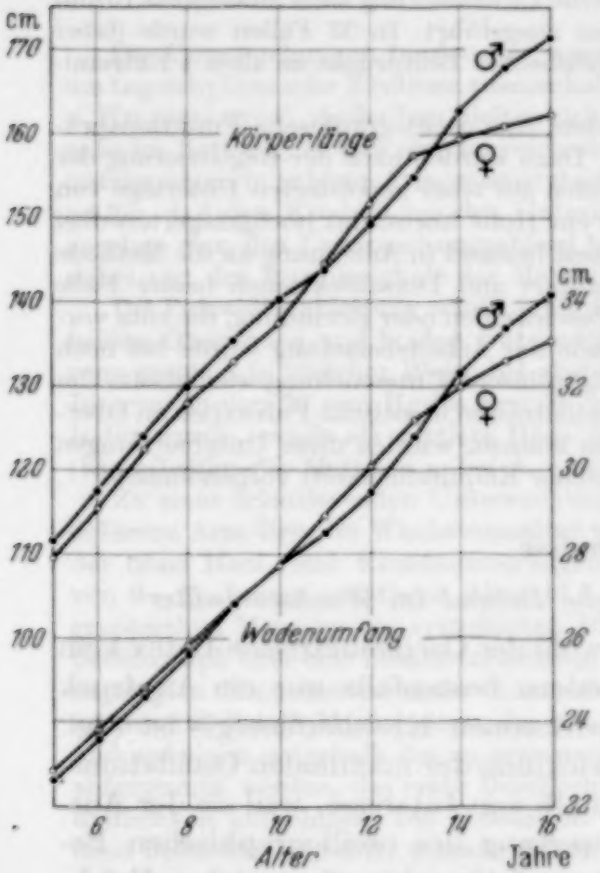



Abb. 2. Altersentwicklung von Körperlänge und Wadenumfang bei Knaben und Mädchen nach Werten von Meredith

unseren 130 Knaben und 117 Mädchen nach Aufgliederung in Altersgruppen gemäß Tabelle 1. Der mit dem Alter erfolgende Anstieg weist charakteristische Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf, die in auffälliger Übereinstimmung mit der Altersentwicklung von Körperlänge und Wadenumfang (Abb. 2) oder auch z. B. des Körpergewichtes stehen. Die Zunahme der Oscillometrischen Indices erfolgt bei den Mädchen in den Altersklassen 9—10 und 11—12 Jahre steiler als bei den Knaben, wenn dabei auch die Werte der Knaben nicht übertroffen werden. In der Altersklasse 13—14 Jahre bleiben dann die Werte der Mädchen auf gleicher Höhe stehen, während die der Knaben weiter ansteigen.

In der Altersklasse 15—16 Jahre dürften aber auch die Knaben am Abschluß der ansteigenden Entwicklung der Oscillometrischen Indices stehen, denn hier hat der Klassenmittelwert der Oberarme mit 9,43 mm bereits die für gesunde Erwachsene in der Literatur angegebenen Mittelwerte erreicht (6—11 mm Bock und Mitarbeiter; 8—12 mm Ratschow). Aus der Entwicklung der Indexwerte darf geschlossen werden, daß auch beim Erwachsenen eine deutliche Geschlechtsdifferenz besteht, indem die Werte der Frauen kleiner bleiben als die der Männer. Hierüber finden sich in der Literatur noch keine Angaben.

Daß die Oscillometrischen Indices im Mittel während des ganzen Entwicklungsalters an den Oberarmen größer sind als an den Unterschenkeln, entspricht den Erfahrungen im Erwachsenenalter. Eine eingehendere Untersuchung über das Größenverhältnis beider Meßwerte wird

an Hand des II. Oscillometrischen Quotienten im folgenden vorgenommen werden.

**2. Der I. Oscillometrische Quotient.** Um beim Seitenvergleich der Oscillometrischen Indices, der ja die Grundlage für die oscillographische Feststellung einseitiger Gefäßstörungen bildet, von der absoluten Größe der Oscillationen unabhängig zu sein, hat Gross den I. Oscillometrischen Quotienten eingeführt. Er ist der Quotient aus der linksseitigen und rechtsseitigen maximalen Oscillationsgröße korrespondierender Meßstellen:

$$\text{I. O. Q.} = \frac{\text{Oscillometrischer Index links}}{\text{Oscillometrischer Index rechts}}$$

Die gefundene starke Altersabhängigkeit der Oscillometrischen Indexwerte in der Entwicklungsperiode (und die dabei bestehenden erheblichen Streuungen) lassen eine solche relative Bewertung gerade für die oscillographische Diagnostik im Wachstumsalter von vornherein aussichtsreicher und notwendig erscheinen.

Abb. 3 zeigt die Mittelwerte der I. Oscillometrischen Quotienten von Oberarmen und Unterschenkeln und ihre Streuungsbereiche in den einzelnen Altersgruppen für Knaben und Mädchen getrennt. Im rechten Abbildungsteil sind außerdem zum Vergleich die von Gehrke u. Schulz-Fincke für 86 gesunde Männer und 57 Frauen errechneten Mittelwerte nebst Streuungen zum Vergleich angegeben. Im Gegensatz zu den absoluten Oscillationsgrößen sind die Schwankungen der Quotienten nur gering und in Anbetracht der Streuungswerte wohl kaum im Sinne einer systematischen Abhängigkeit vom Alter zu deuten. An den Oberarmen liegen alle Mittelwerte des I. Oscillometrischen Quotienten unter 1,0, es besteht während des ganzen Entwicklungsalters eine geringe Rechtsbetonung der Oscillometrischen Indices. An den Unterschenkeln dagegen überwiegen Quotientwerte über 1,0 im Sinne einer gewissen Linksbetonung, was der beim Menschen bestehenden gekreuzten Seitigkeit von Gebrauchsarm und Standbein entspricht. Für

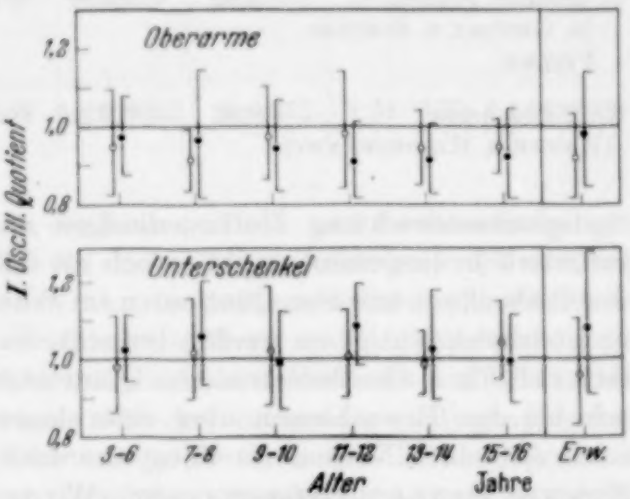



Abb. 3. Altersentwicklung der I. Oscillometrischen Quotienten an Oberarmen und Unterschenkeln bei 130 Knaben und 117 Mädchen im Vergleich zu erwachsenen Männern und Frauen. ● = männlich; ○ = weiblich. Gruppenmittelwerte und deren Streuungsbereiche wurden logarithmisch errechnet

erwachsene Frauen fanden Gehrke u. Schulz-Fincke allerdings an den Unterschenkeln einen unter 1,0 liegenden Mittelwert des I. Oscillometrischen Quotienten.

Möglicherweise spricht das Absinken der I. Oscillometrischen Quotienten an den Oberarmen bei den Knaben der Altersstufen 11—16 Jahre mit gleichzeitiger Streuungsverminderung für ein Hervortreten der Seitigkeit im Bereich der Pubertät, jedoch wären für die Sicherung einer solchen

Tabelle 2. *I. Oscillometrischer Quotient der Oberarme*

| Personengruppen | I. Oscill. Quotient Mittel | I. Oscill. Quotient log M | Streuung $\sigma$ des log M | Grenzwerte des I. O. Q. 90 % der Fälle | | 99 % der Fälle | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 130 Knaben | 0,930 | — 0,0314 | ± 0,0514 | 1,13 | 0,77 | 1,26 | 0,69 |
| 117 Mädchen | 0,958 | — 0,0186 | ± 0,0566 | 1,19 | 0,77 | 1,34 | 0,69 |
| *247 Kinder* | *0,943* | — 0,0253 | ± 0,054 | *1,16* | *0,77* | *1,30* | *0,69* |
| 81 herzgesunde Kinder | 0,940 | — 0,0270 | ± 0,055 | 1,16 | 0,76 | 1,30 | 0,68 |
| 86 gesunde Männer (n. Gehrke u. Schulz-Fincke) | 0,98 | — 0,007 | ± 0,065 | 1,26 | 0,77 | 1,45 | 0,67 |
| 57 gesunde Frauen (n. Gehrke u. Schulz-Fincke) | 0,92 | — 0,036 | ± 0,050 | 1,11 | 0,76 | 1,24 | 0,68 |
| 100 Erwachsene (Hanke u. Hildebrandt) | 0,93 | — 0,0315 | ± 0,078 | 1,25 | 0,69 | 1,48 | 0,59 |

Seitigkeitsentwicklung Untersuchungen an einem größeren Kollektiv erforderlich. Insgesamt ergibt jedoch die Abb. 3, daß für die Bewertung der I. Oscillometrischen Quotienten im Wachstumsalter die Altersklasse nicht berücksichtigt zu werden braucht. Es war demnach zu erwarten, daß sich die I. Oscillometrischen Quotienten aller untersuchten Kinder wie bei den Erwachsenen über einer logarithmisch geteilten Abszisse nach Art einer Normalverteilung anordnen (vgl. Gehrke u. Schulz-Fincke; Hanke u. Hildebrandt). Wir prüften die Häufigkeitsverteilungen der I. Oscillometrischen Quotienten von Oberarmen und Unterschenkeln im Wahrscheinlichkeitsnetz (Probittransformation) über logarithmisch geteilter Abszisse (Klassengröße 0,05 log I.O.Q.) und fanden, daß sich die Klassenpunkte sehr gut einer Geraden annähern ließen. Daraus ergibt sich die Berechtigung, die Normbereiche der I. Oscillometrischen Quotienten auf statistischem Wege einheitlich für das gesamte Wachstumsalter abzugrenzen (vgl. dazu Abb. 6 u. 7).

Die Tabellen 2 und 3 geben für die Meßorte Oberarm und Unterschenkel in der 1. Spalte die Mittelwerte des I. Oscillometrischen Quo-

tienten und in der 4. Spalte die Grenzwerte für 90% ($\pm 1{,}645\ \sigma$) und 99% ($\pm 2{,}575\ \sigma$) der Kollektive an, und zwar zunächst getrennt für die 130 Knaben und 117 Mädchen. Die Geschlechtsunterschiede sind so gering, daß die Werte im folgenden für alle 247 Kinder zusammengefaßt werden können.

In den weiteren Zeilen der Tabellen 2 und 3 sind zunächst die entsprechenden Zahlenwerte für die im Gesamtkollektiv ent-

Tabelle 3. *I. Oscillometrischer Quotient der Unterschenkel*

| Personengruppen | I. Oscill. Quotient Mittel | I. Oscill. Quotient log M | Streuung $\sigma$ des log M | Grenzwerte des I. O. Q. 90% der Fälle | | 99% der Fälle | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 130 Knaben | 1,03 | + 0,0139 | ± 0,054 | 1,27 | 0,84 | 1,42 | 0,75 |
| 117 Mädchen | 1,01 | + 0,0038 | ± 0,052 | 1,23 | 0,83 | 1,37 | 0,74 |
| *247 Kinder* | *1,02* | + 0,0091 | ± 0,053 | *1,25* | *0,84* | *1,40* | *0,75* |
| 81 herzgesunde Kinder | 1,03 | + 0,0113 | ± 0,053 | 1,25 | 0,84 | 1,40 | 0,75 |
| 86 gesunde Männer (n. Gehrke u. Schulz-Fincke) | 1,08 | + 0,035 | ± 0,076 | 1,45 | 0,81 | 1,70 | 0,69 |
| 57 gesunde Frauen (n. Gehrke u. Schulz-Fincke) | 0,96 | — 0,019 | ± 0,062 | 1,21 | 0,76 | 1,38 | 0,66 |
| 97 Erwachsene (Hanke u. Hildebrandt) | 1,02 | + 0,0082 | ± 0,072 | 1,34 | 0,77 | 1,56 | 0,66 |

haltenen 81 Kinder errechnet, die frei von Herz- und Kreislaufstörungen waren. Dabei ergibt sich, daß für diese Gruppe keine engere Verteilung der Quotientwerte festzustellen war, so daß auch das Gesamtkollektiv einschließlich der Fälle mit verschiedenen Herz- und Kreislauferkrankungen bei Ausschluß von solchen mit klinischem Verdacht auf Blutverteilungsstörungen und Hypertonie für den normalen oscillographischen Befund repräsentativ ist. Dies entspricht auch den Erfahrungen von Hanke u. Hildebrandt an Erwachsenen mit Herz- und Kreislauferkrankungen gegenüber den Erhebungen an Gesunden von Gehrke u. Schulz-Fincke, die zum Vergleich in die Tabellen 2 und 3 mit aufgenommen wurden. Dabei zeigt sich, daß bezüglich der Normgrenzen im Wachstumsalter besonders gegenüber den erwachsenen Männern und hier vor allem an den Unterschenkeln ein strengerer Maßstab angelegt werden muß.

Die Mittelwerte der I. Oscillometrischen Quotienten zeigen in beiden Tabellen für alle Personengruppen keine wesentlichen Unterschiede, wenn man von dem bereits erwähnten Rechtsüberwiegen der erwachsenen

Frauen an den Unterschenkeln absieht. Sonst liegen an den Oberarmen alle Mittelwerte unter 1,0 im Sinne eines Rechtsüberwiegens der Oscillometrischen Indices und an den Unterschenkeln über 1,0 im Sinne der gekreuzten Seitigkeit.

**3. Der II. Oscillometrische Quotient.** Während es bei Anwendung der I. Oscillometrischen Quotienten möglich ist, einseitige Gefäßstörungen durch den Seitenvergleich der Oscillationen von korrespondierenden Meßorten abzugrenzen, müssen bei doppelseitigen Störungen, und besonders, wenn diese von ähnlichem Ausmaß sind, jeweils die Verhältnisse an den anderen Extremitäten als individueller Vergleichsmaßstab herangezogen werden. Von den verschiedenen Ansätzen, die zum Vergleich der Oscillationen von Armen und Beinen gemacht wurden, hat die Beziehung von Oberarm- und Unterschenkeloscillationen die größte praktische Bedeutung und beim Erwachsenen die sichersten quantitativen Grundlagen. Hanke u. Hildebrandt haben dafür den II. Oscillometrischen Quotienten eingeführt:

$$\text{II. O.Q.} = \frac{\text{(Oscillometrischer Index rechts + links) Oberarm}}{\text{(Oscillometrischer Index rechts + links) Unterschenkel}}$$

Die Ableitung von den Oberarmen ist als Vergleichsmaßstab besonders geeignet, weil hier (beim Erwachsenen) Gefäßstörungen relativ selten sind und die Oscillationen bei der Herznähe des Meßortes mehr von den zentralen Kreislaufverhältnissen (Schlagvolumen u. a.) als von peripheren Gefäßregulationen abhängig sind. Oberarme und Unterschenkel bieten außerdem besonders günstige Ableitungsbedingungen bei Verwendung der gleichen Manschettengröße. Die Seitendifferenzen, die ja schon durch den I. Oscillometrischen Quotienten erfaßt werden, werden beim II. Oscillometrischen Quotienten durch Mittelwertbildung ausgeschaltet. Bei pathologischen Seitendifferenzen der Oberarme dient der doppelte Oscillometrische Index der ungestörten Seite allein als Vergleichsmaßstab. Wir wenden dieses Verfahren an, wenn der I. Oscillometrische Quotient der Oberarme außerhalb der 99%-Grenzen des Normalbereiches liegt.

Abb. 4 zeigt die Mittelwerte der II. Oscillometrischen Quotienten und ihre Streuungsbereiche in den einzelnen Altersgruppen unserer 247 Kinder für Knaben und Mädchen getrennt. Während praktisch keine Geschlechtsdifferenzen bestehen, ergibt sich insgesamt im Wachstumsalter ein bogenförmiger Verlauf mit steilerem Anstieg im Vorschulalter und leichtem Abfall in den Entwicklungsjahren auf das Niveau der Erwachsenen, deren Werte nach den Ergebnissen von Hanke u. Hildebrandt im rechten Abbildungsteil miteingetragen sind. Möglicherweise ist dieser Altersgang Ausdruck einer unterschiedlichen Bevorzugung der Extremitätenentwicklung. Die Kurve des Quotienten aus Oberarm- und Waden-

umfang nach den Meßwerten von HEIMENDINGER zeigt einen annähernd gegensinnigen Verlauf (Abb. 5). Da die Ableitungsbedingungen vom Extremitätenumfang in dem Sinne abhängig sind, daß stärkere Weichteilpolster die Übertragung der Pulswelle dämpfen (vgl. A. u. G. HILDEBRANDT), könnte die Altersentwicklung des II. Oscillometrischen Quotienten in der Altersabhängigkeit des entsprechenden Umfangsquotienten mitbegründet liegen.

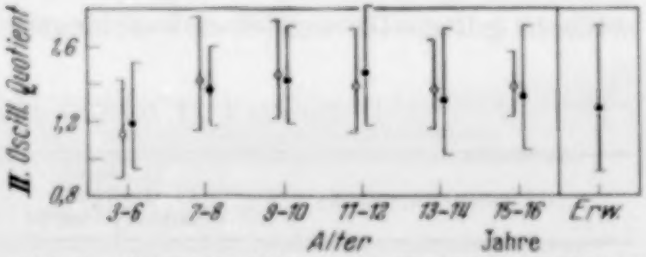



Abb. 4. Altersentwicklung des II. Oscillometrischen Quotienten bei 130 Knaben (●) und 117 Mädchen (○) im Vergleich zu den Werten Erwachsener (n. HANKE u. HILDEBRANDT). Die Gruppenmittelwerte und deren Streuungsbereiche wurden logarithmisch (Klassengröße 0,05 log II. O. Q.) errechnet

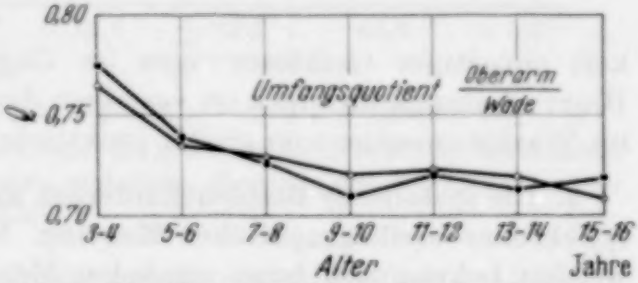



Abb. 5. Die Altersentwicklung des Quotienten aus Oberarmumfang und Wadenumfang nach den Meßwerten von HEIMENDINGER, die den verwendeten Altersgruppen entsprechend gemittelt wurden

Bei den relativ großen Streuungsbereichen sind die Differenzen des II. Oscillometrischen Quotienten zwischen den einzelnen Altersgruppen nicht signifikant, so daß sich auch bei seiner Beurteilung eine Berücksichtigung des Alters erübrigen wird. Dementsprechend ergibt sich für die Quotientwerte aller 247 Kinder gemäß den Erfahrungen von HANKE u. HILDEBRANDT an Erwachsenen eine Häufigkeitsverteilung, die sich bei Probittransformation im Wahrscheinlichkeitsnetz über logarithmisch geteilter Abszisse befriedigend einer Geraden annähern läßt (Normalverteilung II. Grades). Bei logarithmischer Behandlung (Klassengröße 0,05 log II. O.Q.) lassen sich daher Grenzen des Normbereiches angeben, die ohne Rücksicht auf Alter und Geschlecht anwendbar sind.

In Tabelle 4 sind zunächst die Mittelwerte sowie die Grenzwerte des II. Oscillometrischen Quotienten für 90% und 99% der Fälle ($\pm 1{,}645\ \sigma$ bzw. $\pm 2{,}575\ \sigma$) von allen 247 Kindern und den 81 Kindern ohne jegliche Herz- und Kreislaufstörungen einander gegenübergestellt. Auch hier finden sich praktisch keine Unterschiede, so daß das am Gesamtmaterial errechnete Ergebnis für die Norm repräsentativ ist. Bei der Gegenüberstellung mit den von HANKE u. HILDEBRANDT an 97 Erwachsenen gefundenen Werten in der 3. Zeile der Tabelle ergibt sich wiederum, daß die Normgrenzen im Wachstumsalter bei kleinerer Streuung enger angesetzt werden können, während sich die Mittelwerte nur unwesentlich unterscheiden.

Insgesamt hat sich also ergeben, daß die relative Auswertung des Oscillogramms mit dem I. und II. Oscillometrischen Quotienten gerade im Wachstumsalter besonders wichtig ist. Während die Absolutgröße der Oscillometrischen Indices eine starke Altersabhängigkeit mit großer interindividueller Streuung zeigt, unterliegen die Quotienten nur geringen Schwankungen, so daß es möglich ist, unabhängig von Alter und Geschlecht gültige Normgrenzen festzulegen. Wegen der geringeren Häufig-

Tabelle 4. *II. Oscillometrischer Quotient*

| Personengruppen | II. Oscill. Quotient Mittel | log M | Streuung $\sigma$ des log M | Grenzwerte des II. O. Q. 90 % der Fälle | | 99 % der Fälle | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 247 Kinder | 1,365 | 0,1335 | 0,096 | 1,96 | 0,95 | 2,40 | 0,77 |
| 81 herzgesunde Kinder | 1,322 | 0,1212 | 0,1030 | 1,95 | 0,90 | 2,43 | 0,72 |
| 97 Erwachsene (n. Hanke u. Hildebrandt) | 1,270 | 0,1038 | 0,1345 | 2,11 | 0,76 | 2,82 | 0,57 |

keit einseitiger Gefäßstörungen im Gegensatz zu den doppelseitigen Blutverteilungsstörungen ist vor allem der II. Oscillometrische Quotient im Wachstumsalter von großer praktischer Bedeutung.

**4. Die systolische Blutdruckdifferenz zwischen Armen und Beinen bei synchroner oscillographischer Messung.** Mit allen indirekten Verfahren werden bekanntlich beim gesunden Menschen an den Beinen höhere Blutdruckwerte gemessen als an den Armen. Diese Differenzen werden nach neueren Untersuchungen im wesentlichen auf die unterschiedlichen Meßbedingungen zurückgeführt, die durch die verschiedenen Extremitätenumfänge bzw. Weichteilverhältnisse gegeben sind (Anschütz; Anschütz u. Burkert; Klaus; Michel u. Hartleb u. a.). Das normale Überwiegen der systolischen Druckwerte an den Beinen wird in der Literatur für den Erwachsenen mit 20—40 mm Hg angegeben (Frey u. Kuetgens; Niedner u. Kaatz). Nach Klaus soll sich die Differenz mit höherem Alter vermindern (15—30 mm Hg) (vgl. Bock und Mitarbeiter), während sie bei Kindern und jüngeren Erwachsenen 30—40 mm Hg betragen soll. Angaben weiterer Autoren für das Kindesalter schwanken erheblich zwischen 20 und 80 mm Hg (z. B. White: 40—80 mm Hg). Da diese Werte zum größten Teil mit auskultatorischer Methode erhalten wurden, deren Ergebnisse an den unteren Extremitäten und besonders im Kindesalter oft unsicher sind, schien es uns im Hinblick auf die besondere Bedeutung der Blutdruckdifferenzen bei der Diagnostik der Aortenisthmusstenose wichtig, die exakte Beurteilung der mit dem Oscillographen synchron gemessenen Druckwerte auf Erfahrungen an gesunden Kindern zu stützen, die mit gleicher Methode gewonnen wurden.

Untere Untersuchungsergebnisse an 50 gut leistungsfähigen Kindern ohne Herz- und Kreislaufstörungen (23 Knaben und 27 Mädchen) sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Da die Mittelwerte der systolischen Blutdruckdifferenz Arm-Bein keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede aufweisen und die gefundenen Streuungsdifferenzen bei den geringen Häufigkeiten als zufällig angesehen werden müssen, wurden die Grenzen des Normalbereiches für 90 bzw. 99% der Fälle statistisch aus dem

Tabelle 5. *Die mittlere systolische Blutdruckdifferenz Arm-Bein bei synchroner oscillographischer Messung an 50 herz- und kreislaufgesunden Kindern*

| | n | Alter (Jahre) | Mittel mm Hg | Streuung mm Hg | Absolute Extremwerte | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Knaben | 23 | 9—14<br>M = 11,7 | — 13,8 | ± 6,95 | — 28,5 | + 2,0 |
| Mädchen | 27 | 12—15<br>M = 13,7 | — 12,8 | ± 8,89 | — 41,5 | + 5,5 |
| Zusammen | 50 | 9—15<br>M = 12,7 | — 13,1 | ± 8,04 | — 41,5 | + 5,5 |

*Normgrenzen:* 90%: — 26,3; + 0,1 mm Hg. 99%: — 33,8; + 7,6 mm Hg

Positive Werte bedeuten ein Überwiegen des systolischen Druckes an den Armen. Alle Druckwerte im Mittel von rechts und links. Grenzen des Normalbereiches: 90% = ± 1,645 $\sigma$; 99% = ± 2,575 $\sigma$.

Gesamtkollektiv ermittelt. Unser Normalmittelwert liegt mit —13,1 mm Hg niedriger als die bisherigen Angaben der Literatur. Da aber die Streuung so gering ist, daß 90% der Fälle praktisch im negativen Bereich liegen, können wir die Ansicht von Niedner u. Kaatz bestätigen, daß auch schon minimales Überwiegen der Blutdruckwerte an den Armen den Verdacht auf pathologische Verhältnisse rechtfertigt.

Bei der Auftragung der Einzelwerte in Abhängigkeit vom Alter ergab sich keine systematische Abhängigkeit. Es ist aber anzunehmen, daß die errechneten Mittelwerte bei den insgesamt niedrigeren Blutdruckwerten im Vorschulalter noch nicht gültig sind. Hier müßten noch besondere Untersuchungen vorgenommen werden.

### *B. Die oscillographische Abgrenzung und Beurteilung der Aortenisthmusstenose*

In Tabelle 6 sind die oszillographischen Befunde von insgesamt 50 Untersuchungen an den 40 Kindern zusammengestellt, die im Laufe der letzten Jahre in der Balneologischen Forschungsstelle Bad Orb ambulant untersucht wurden. Dabei sind die graphische Bestimmung der systolischen Blutdruckdifferenz Arm-Bein sowie die Arbeitsoscillographie mit Ermittlung des II. Oscillometrischen Quotienten im unmittelbaren

Tabelle 6

| Unt. Nr. | Name | Alter (Jahre) | Systol. Blutdruck-Differenz Arm-Bein mm Hg | I. O.Q. | | II. O.Q. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | O.-Arm | U.-Schenk. | Ruhe | nach Bel. |
| | *Gruppe I. Klinisch sichere Fälle von Aortenisthmusstenose* | | | | | | |
| 1 | Karl-Heinz G. | $10^{8}/_{12}$ | +51 | 0,94 | 1,13 | 8,73 | — |
| 2 | Brigitte G. | $11^{5}/_{12}$ | — | 1,03 | 1,00 | 3,45 | — |
| 3 | Karl-Heinz S. | $8^{2}/_{12}$ | — | *0,56* | 1,05 | 3,51 | — |
| 4 | Gerd L. | $10^{1}/_{12}$ | — | 0,95 | 1,00 | 6,08 | 3,96 |
| 5 | Heinz R. | $5^{11}/_{12}$ | — | 1,04 | 1,09 | 3,72 | 2,69 |
| 6 | Gudrun B. | $15^{0}/_{12}$ | — | 1,14 | 1,13 | 3,59 | 2,84 |
| 7 | Wolfgang M. | $14^{0}/_{12}$ | — | 1,24 | 0,99 | 3,36 | 3,45 |
| 8 | Klaus-Dieter B. | $13^{7}/_{12}$ | +60 | 1,01 | 1,22 | 4,01 | 3,16 |
| 9 | Hartmut A. | $11^{10}/_{12}$ | +59 | 1,09 | 1,12 | 3,45 | 3,13 |
| 10 | Christa R. | $11^{3}/_{12}$ | — | 1,05 | 0,85 | 5,58 | — |
| 11 | Peter W. | $8^{10}/_{12}$ | +52,5 | 0,92 | 1,22 | 6,88 | 6,67 |
| 12a | Hermann-D. H. | $10^{5}/_{12}$ | — | 0,72 | 1,04 | 2,69 | — |
| b | | $12^{10}/_{12}$ | +58 | 0,99 | 1,01 | 4,12 | 3,55 |
| c | | $14^{7}/_{12}$ | +62 | 0,80 | 0,99 | 3,45 | 3,84 |
| 13a | Christine B. | $6^{0}/_{12}$ | — | 1,00 | 0,88 | 5,33 | — |
| b | | $8^{2}/_{12}$ | +50 | 1,27 | 0,85 | 3,87 | 2,42 |
| c | | $9^{11}/_{12}$ | +44,5 | 0,92 | 1,03 | 3,12 | 2,90 |
| 14a | Anneliese F. | $7^{4}/_{12}$ | — | 0,77 | 0,96 | 4,28 | — |
| b | | $10^{2}/_{12}$ | +66 | 0,95 | 0,82 | 2,45 | 2,42 |
| 15a | Wolfgang R. | $8^{3}/_{12}$ | +49 | 0,83 | 1,31 | 4,52 | 2,99 |
| b | | $10^{3}/_{12}$ | +41,5 | 0,82 | 1,12 | 4,34 | 3,79 |
| c* | | | | | | | |
| 16a | Ruth L. | $10^{10}/_{12}$ | — | 0,71 | 1,23 | 3,95 | 3,55 |
| b | | $13^{8}/_{12}$ | +48 | 0,93 | 0,84 | 6,58 | 7,33 |
| 17a | Dagmar Z. | $8^{0}/_{12}$ | +47 | 1,07 | 1,07 | 5,58 | 4,33 |
| b | | $9^{4}/_{12}$ | +46,5 | 1,09 | 0,92 | 3,67 | 3,90 |
| | *Gruppe II. Fälle nach Resektion der Aortenisthmusstenose* | | | | | | |
| 15c | Wolfgang R. | $11^{1}/_{12}$ | +11,5 | *0,68* | 0,97 | 1,82 | 1,39 |
| 18 | Erhard Th. | $15^{7}/_{12}$ | + 2 | *0,63* | 1,03 | 1,15 | — |
| 19 | Rolf St. | $12^{3}/_{12}$ | +39 | 0,86 | 0,87 | 2,37 | — |
| 20 | Ulrich H. | $11^{5}/_{12}$ | +27 | 0,99 | 0,88 | 2,85 | 3,28 |
| | *Gruppe III. Fälle mit klinischen Verdachtszeichen auf Aortenisthmusstenose* | | | | | | |
| 21 | Thomas Schl. | $9^{2}/_{12}$ | — | *1,40* | 0,84 | 2,38 | 1,73 |
| 22 | Rolf Schm. | $13^{10}/_{12}$ | —10 | 0,93 | 0,80 | 2,21 | 2,23 |
| 23 | Willi R. | $11^{5}/_{12}$ | +30 | *0,48* | 0,86 | 2,24 | 2,00 |
| 24 | Erika R. | $11^{7}/_{12}$ | ± 0 | 1,18 | 1,09 | 2,02 | — |
| 25 | Karl-Heinz G. | $10^{11}/_{12}$ | +23,5 | 1,05 | 0,90 | 2,24 | 2,27 |
| 26 | Willi K. | $12^{1}/_{12}$ | — | 0,91 | 1,32 | 1,80 | 1,56 |
| 27 | Peter K. | $12^{5}/_{12}$ | — | *0,61* | 1,14 | 1,17 | 1,58 |
| 28 | Karin M. | $12^{8}/_{12}$ | — | *0,65* | 0,91 | 1,10 | 1,16 |
| 29 | Dagmar H. | $8^{0}/_{12}$ | + 9 | 0,71 | 0,92 | 1,11 | — |
| 30a | Peter W. | $13^{1}/_{12}$ | — | 0,78 | 0,90 | 1,45 | 1,36 |
| b | | $16^{0}/_{12}$ | — 1 | 0,90 | 0,91 | 0,88 | 1,65 |
| 31 | Franz K. | $9^{2}/_{12}$ | — | 1,00 | 0,92 | 2,65 | — |

* Postoperativer Befund s. Gruppe II.

Tabelle 6 (Fortsetzung)

| Unt. Nr. | Name | Alter (Jahre) | Systol. Blutdruck-Differenz Arm-Bein | I. O. Q. | | II. O. Q. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | O.-Arm | U.-Schenk. | Ruhe | nach Bel. |
| | *Gruppe IV. Fälle ohne klinischen Verdacht auf Aortenisthmusstenose* | | | | | | |
| 32 | Horst R. | $10^{7}/_{12}$ | — 4 | 0,84 | 0,96 | 1,28 | 1,17 |
| 33 | Rosemarie K. | $12^{1}/_{12}$ | —12 | 0,73 | 1,01 | 1,11 | 0,98 |
| 34 | Ernstfried Z. | $13^{8}/_{12}$ | —10 | 1,02 | 1,02 | 1,69 | 1,73 |
| 35 | Lothar W. | $6^{11}/_{12}$ | —12 | 1,12 | 0,82 | 1,44 | 1,17 |
| 36 | Dieter W. | $7^{4}/_{12}$ | — 3,5 | 0,80 | 0,92 | 1,58 | 1,27 |
| 37 | Willy O. | $8^{9}/_{12}$ | — 8,5 | 0,72 | 0,86 | 1,38 | 1,44 |
| 38 | Dieter B. | $11^{3}/_{12}$ | —19,5 | 0,96 | 1,27 | 0,74 | 0,80 |
| 39 | Uta Fr. | $5^{11}/_{12}$ | + 3 | 1,01 | 0,81 | 1,56 | 1,16 |
| 40 | Stefanie G. | $15^{5}/_{12}$ | —38 | 0,95 | 0,98 | 1,73 | 1,96 |

I.O.Q.-Werte im Schrägdruck bedeuten, daß der I.O.Q. am Oberarm außerhalb des 99%-Bereichs der Normalwerte liegt. In diesen Fällen ist zur Berechnung des II. O.Q. der doppelte Oscillometrische Index der überwiegenden Seite benutzt worden.

Anschluß an die Arbeitsbelastung nur in einem Teil der Fälle vorgenommen worden.

*Gruppe I* enthält die Befunde von denjenigen Kindern, bei denen die Diagnose Aortenisthmusstenose bereits durch klinische Untersuchung gestellt war; und zwar wurde diese Diagnose bei 15 der insgesamt 17 Kinder erstmalig bei der Aufnahmeuntersuchung in der Kinderheilanstalt Bad Orb gestellt, während nur 2 Kinder mit bereits gesicherter Diagnose überwiesen waren (Unters.-Nr. 5 u. 17).

Im Fall der Unters.-Nr. 17 war 4 Monate vor der ersten Aufnahme bereits wegen Aortenisthmusstenose eine Thorakotomie vorgenommen worden. Von einer Resektion wurde jedoch dabei Abstand genommen, weil die bestehende ringförmige Einengung der Aorta nur geringgradig war und der Druckgradient zwischen dem prä- und poststenotischen Aortenabschnitt nur um 10 mm Hg betrug. In einem weiteren Fall (Unters.-Nr. 12a—c) wurde die klinische Diagnose später auch angiographisch bestätigt und die Operation dringend angeraten.

Die klinische Untersuchung ergab in allen Fällen ein Überwiegen der auskultatorisch gemessenen Blutdruckwerte an den Armen gegenüber den Beinen, fehlende oder abgeschwächte Femoralispulse bei normalem oder verstärktem Radialispuls sowie typische Auskultationsbefunde über der Stenose und Gefäßgeräusche über den Kollateralen. In vielen Fällen bestand palpatorisch ein Schwirren über dem Stenosebereich mit deutlichen Pulsationen im Bereich der dorsalen Abschnitte der Interkostalarterien, vor allem beim Bücken. Deutlich ausgeprägte Rippenusuren wurden nur bei einem Jungen im Alter von $12^{10}/_{12}$ Jahren gefunden (Unters.-Nr. 12b). Weiterhin wurden diagnostisch herangezogen der Röntgenbefund (mehr oder weniger ausgeprägte Linksvergrößerung des Herzens, fehlender Aortenknopf bei nicht selten verbreiterter Aorta ascendens) sowie das Elektrokardiogramm (meist Linksabweichung der elektrischen Herzachse, jedoch ohne enge Relation zum Grad des bestehenden Hypertonus). Die Leistungsfähigkeit war nur in 2 Fällen stärker eingeschränkt, von denen der eine (Unters.-Nr. 16) zugleich an einem kombinierten Mitralvitium litt, der andere (Unters.-Nr. 7) eine erhebliche Skoliose und Torsion

der mittleren Brustwirbelsäule aufwies. An hinweisenden subjektiven Beschwerden wurde nur in einem Falle (Unters.-Nr. 4) über Neigung zu kalten Füßen geklagt.

*Gruppe II* besteht aus den Kindern, bei denen eine Resektion der Aortenisthmusstenose vorgenommen war. Ein Fall dieser Gruppe (Unters.-Nr. 15a—c) war bereits vor der Operation im Rahmen der Gruppe I 2mal untersucht worden.

Bei Wolfgang R. (Unters.-Nr. 15c) lag die Resektion 4 Monate zurück. Auskultations- und Röntgenbefund zeigten keine wesentlichen Änderungen gegenüber vor der Operation, im EKG war lediglich der linkstypische Kurvenverlauf weniger deutlich ausgeprägt. Der Junge war vor und nach der Operation bei Schonung beschwerdefrei und ohne Insuffizienzerscheinungen.

Erhard Th. (Unters.-Nr. 18) wurde 3 Monate nach erfolgter Operation zur Kur überwiesen. Bei normalisiertem Auskultationsbefund war das Herz röntgenologisch noch aortenkonfiguriert mit nach hinten verbreitertem linken Ventrikel und breiter, besonders nach rechts ausladender Aorta. Im EKG Linkstyp, rechtsventrikuläre Reizausbreitungsstörungen sowie deutliche Störungen der Erregungsrückbildung über Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels. Wegen der noch notwendigen Schonung war die Leistungsfähigkeit schlecht zu beurteilen.

Rolf St. (Unters.-Nr. 19) hatte im Anschluß an die Resektion eine Endokarditis lenta durchgemacht. Es bestand ein scharfes systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen mit Fortleitung über Brust und Rücken sowie in die Halsgefäße, im EKG teils salvenartige, teils als Bigeminus einfallende ventrikuläre Extrasystolen bei Linkstyp und extremen Störungen der Erregungsrückbildung über Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels. Röntgenologisch kugelförmiges, im ganzen mäßig vergrößertes Herz mit ausgefüllter Taille bei eingeengtem Retrokardialraum in beiden Schrägen. Es bestand noch erhebliche Leistungsschwäche.

Bei Ulrich H. (Unters.-Nr. 20) lag die Operation einer Aortenisthmusstenose mit offenem Ductus arteriosus Botalli 11 Monate zurück. Auskultatorisch bestand ein leises uncharakteristisches systolisches Geräusch, vor allem links parasternal und beiderseits paravertebral. Das Herz war röntgenologisch plump, leicht nach links und mäßig nach hinten vergrößert, die Taille ausgefüllt, der Pulmonalbogen prominent bei nach allen Seiten leicht verbreitertem Gefäßband und leicht vermehrter Hilus- und Lungenzeichnung. Im EKG bestanden leichte Störungen der Erregungsrückbildung, besonders über der Hinterwand. Der überaus lebhafte Junge war gut leistungsfähig und völlig beschwerdefrei.

Bei den Kindern der *Gruppe III* waren klinisch gewisse Verdachtszeichen vorhanden, die an die Möglichkeit einer hämodynamisch weniger wirksamen Aortenisthmusstenose denken ließen. In der Mehrzahl der Fälle bestand außerdem eine angeborene Kardiopathie.

Die Kinder der *Gruppe IV* wurden dagegen lediglich wegen Unsicherheiten bei der auskultatorischen Blutdruckmessung zur graphischen Kontrolle überwiesen.

In den Abb. 6 und 7 sind die I. Oscillometrischen Quotienten, zeilenweise geordnet gemäß den Gruppen der Tabelle 6., der aus den Werten der 247 Normalfälle ermittelten Normalverteilung mit ihren 90%- und 99%-Bereichen gegenübergestellt, und zwar für die Oberarme in Abb. 6 und die Unterschenkel in Abb. 7.

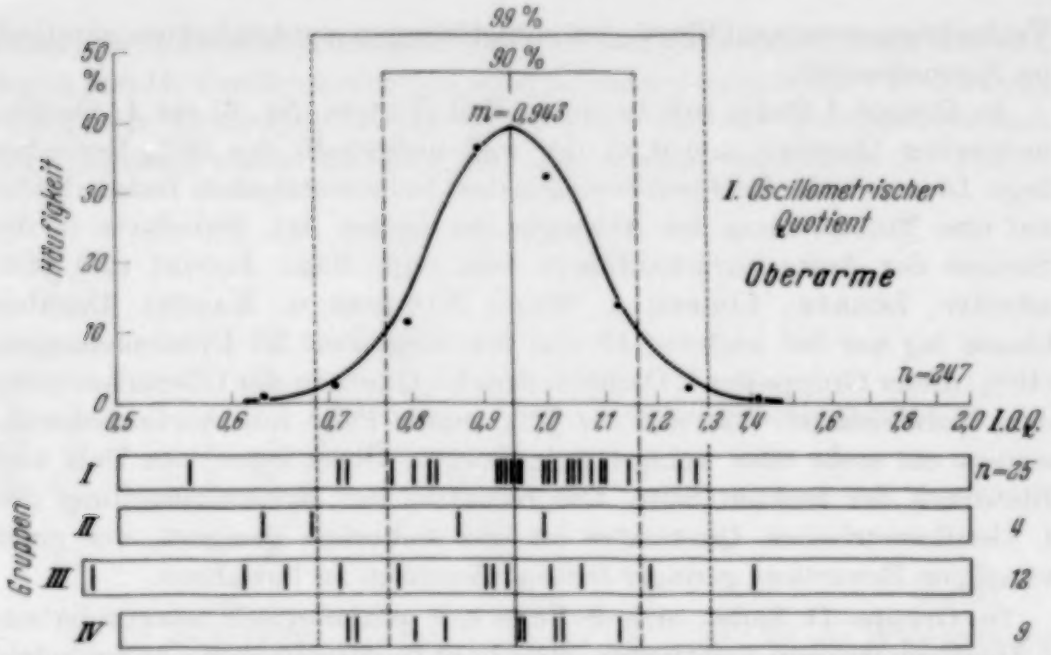



Abb. 6. Die I. Oscillometrischen Quotienten der Oberarme von 50 Einzeluntersuchungen, nach Gruppen der Tabelle 6 zeilenweise geordnet, im Vergleich zur Normalverteilung von 247 Kindern mit den Grenzen für 90 % und 99 % der Fälle

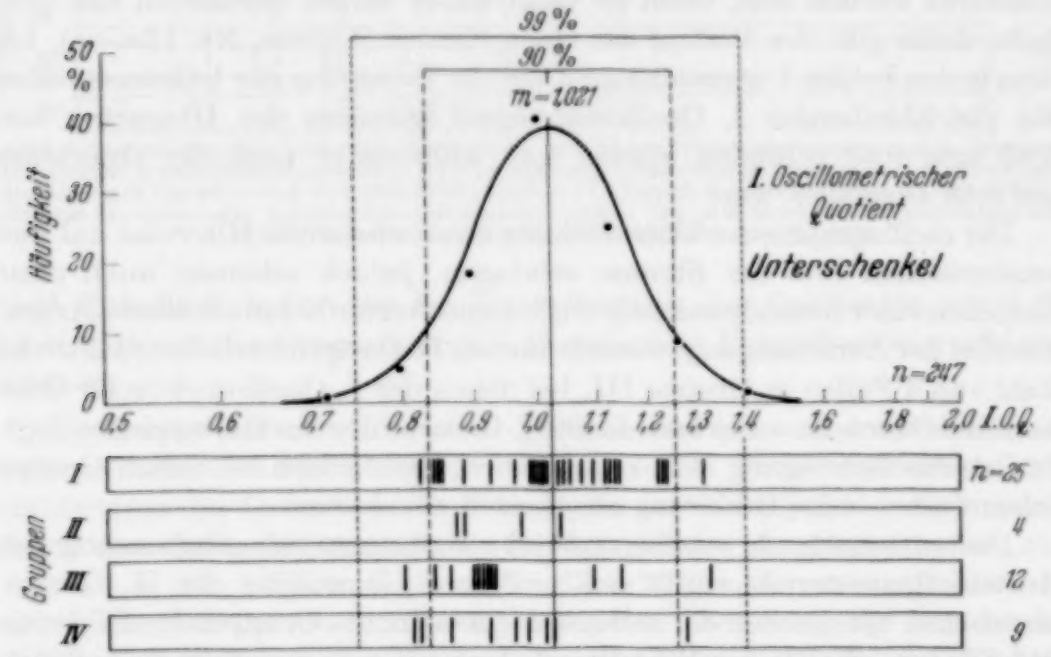



Abb. 7. Die I. Oscillometrischen Quotienten der Unterschenkel von 50 Einzeluntersuchungen, nach Gruppen der Tabelle 6 zeilenweise geordnet, im Vergleich zur Normalverteilung von 247 Kindern mit den Grenzen für 90 % und 99 % der Fälle

Während sich die Quotientwerte an den Unterschenkeln erwartungsgemäß in allen Gruppen im Rahmen der Norm halten (die auffällige Häufung von unter 1,0 liegenden Quotienten in Gruppe III und IV bedarf noch weiterer Untersuchungen), liegen die I. Oscillometrischen Quotienten der Oberarme nur in Gruppe IV, bei der sich klinisch keine

Verdachtsmomente auf Blutverteilungsstörungen ergeben hatten, sämtlich im Normalbereich.

In Gruppe I findet sich in einem Fall (Unters.-Nr. 3) ein I. Oscillometrischer Quotient von 0,56, der weit außerhalb des 99%-Bereiches liegt. Dieses starke Rechtsüberwiegen des Oscillometrischen Index dürfte auf eine Einbeziehung des Abganges der linken Art. Subclavia in die Stenose der Aorta zurückzuführen sein (vgl. Bär; Jacobi und Mitarbeiter; Lorbek; Lorbek u. Weil; Niedner u. Kaatz). Darüber hinaus lag nur bei weiteren 10 von den insgesamt 25 Untersuchungen (40%) dieser Gruppe der I. Oscillometrische Quotient der Oberarme unter dem Normalmittel. Bär sah bei 70% seiner Fälle mit Aortenisthmusstenose ein mehr oder weniger ausgeprägtes Überwiegen von Puls und Blutdruck der rechten Seite. Die Kenntnis der Normalverteilung des I. Oscillometrischen Quotienten ist hier sicherlich geeignet, vor einer voreiligen Bewertung geringer Seitendifferenzen zu bewahren.

In Gruppe II finden sich 2 Fälle mit pathologisch vermindertem I. Oscillometrischen Quotienten. Hier könnte allerdings die Asymmetrie an den Oberarmen auch durch den operativen Eingriff hervorgerufen bzw. verstärkt worden sein, wenn sie nicht schon vorher bestanden hat. Anhalte dafür gibt der Verlauf des einen Kindes (Unters.-Nr. 15a—c), bei dem in den beiden Untersuchungen vor der Resektion der Isthmusstenose ein gleichbleibender I. Oscillometrischer Quotient der Oberarme von 0,83 bzw. 0,82 gefunden worden war, während er nach der Operation auf 0,68 abgefallen war.

Die oscillographische Untersuchung kann also auch Hinweise auf den anatomischen Sitz der Stenose erbringen, jedoch scheinen auch ohne Bestehen einer hämodynamisch wirksamen Aortenisthmusstenose Asymmetrien der Aortenabgänge vorzukommen. Dafür spricht die beträchtliche Zahl von 4 Fällen in Gruppe III, bei denen der I. Oscillometrische Quotient der Oberarme außerhalb der 99%-Grenzen des Normalbereiches liegt. Die starke Beteiligung von angeborenen Herzfehlern in dieser Gruppe scheint eine solche Erklärung am ehesten zuzulassen.

Das entscheidende oscillographische Kriterium zur Abgrenzung der Aortenisthmusstenose ergibt sich in Abb. 8, in welcher die II. Oscillometrischen Quotienten der zeilenweise geordneten Gruppen I—IV der an 247 Kindern ermittelten Normalverteilung gegenübergestellt sind. Sämtliche Untersuchungen der Gruppe I ergaben einen außerhalb der 99%-Grenze liegenden erhöhten II. Oscillometrischen Quotienten, so daß dieser Befund als ein charakteristisches Kennzeichen der Aortenisthmusstenose gewertet werden muß.

Der Operationserfolg bei Aortenisthmusstenose ist an einer Zunahme der Oscillationsgrößen an den unteren Extremitäten mit entsprechender Verminderung an den Armen abzulesen (Graser und Mitarbeiter; Kop-

PERMANN; LINDNER; ROTZLER; ZENKER und Mitarbeiter). Auch hier wird durch den II. Oscillometrischen Quotienten eine quantitative Beurteilung ermöglicht. In Gruppe II liegt bei 3 von 4 Fällen der Quotientwert nach der Operation wieder im Normalbereich. Im Fall der Unters.-Nr. 15a—c

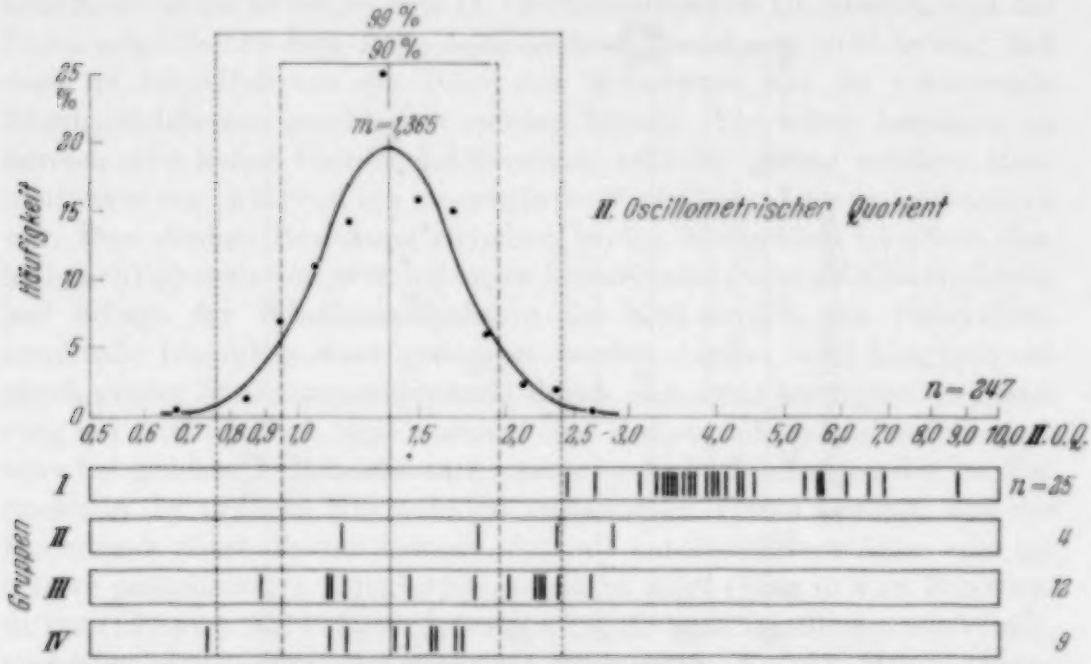



Abb. 8. Die II. Oscillometrischen Quotienten von 50 Einzeluntersuchungen, nach Gruppen der Tabelle 6 zeilenweise geordnet, im Vergleich zur Normalverteilung von 247 Kindern mit den Grenzen für 90 % und 99 % der Fälle. Gruppe I: Klinisch sichere Aortenisthmusstenosen; Gruppe II: Operierte Aortenisthmusstenosen; Gruppe III: Klinische Verdachtszeichen auf Aortenisthmusstenose, Gruppe IV: Klinisch unverdächtig

(vgl. Tabelle 6) haben wir die Normalisierung des Quotienten von 4,52 bzw. 4,34 vor der Operation auf 1,82 nach dem Eingriff selbst verfolgen können.

In Gruppe III mit klinischen Verdachtszeichen auf Aortenisthmusstenose findet sich eine auffällige Häufung von II. Oscillometrischen Quotientwerten im Grenzbereich. Hier dürfte in einem Teil der Fälle zweifellos eine Aortenisthmusstenose leichten Grades vorgelegen haben, zumindest in den 2 Fällen (Unters.-Nr. 23 u. 25), bei denen wir gleichzeitig eine außerhalb des Normalbereiches liegende Steigerung der Blutdruckdifferenz Arm-Bein feststellen konnten. Bei Unters.-Nr. 23 lag außerdem eine pathologische Asymmetrie der Oberarme vor (vgl. oben). Leider wurden die graphischen Blutdruckkontrollen seinerzeit nicht in allen Fällen ausgeführt.

In Gruppe IV fanden wir in einem Fall (Unters.-Nr. 38) mit 0,74 einen sehr niedrigen II. Oscillometrischen Quotienten, ähnliche Werte ließen sich auch bei einzelnen Kindern der Normalgruppe feststellen. Wenn in

solchen Fällen auch ein abnormes Überwiegen der Blutdruckwerte an den unteren Extremitäten vorliegt (was in Unters.-Nr. 38 nicht der Fall war), muß als Ursache an eine isolierte Stenosierung der vom Arcus Aortae ausgehenden großen Arterien gedacht werden (Aortenbogensyndrom), die

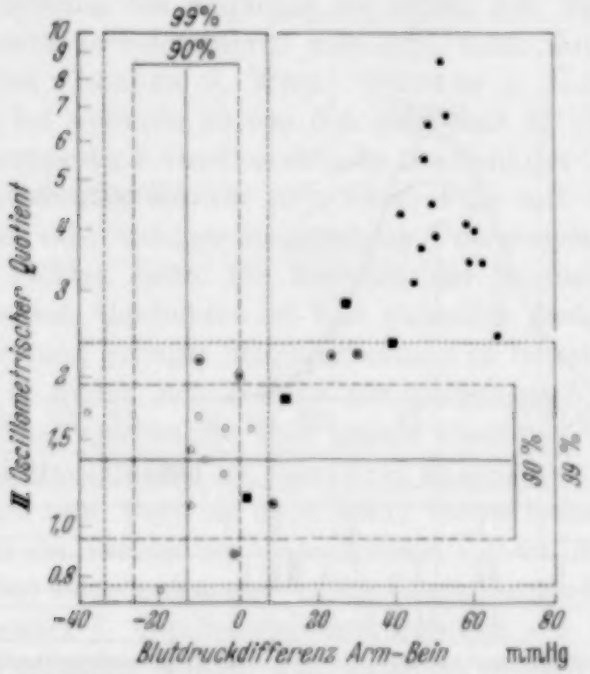



Abb. 9. Die Beziehung zwischen dem II. Oscillometrischen Quotienten und der graphisch gemessenen systolischen Blutdruckdifferenz Arm-Bein in 33 Einzeluntersuchungen. —— Mittelwert der Normalfälle, – – – 90% Grenze des Normalbereiches, · · · · 99% Grenze des Normalbereiches, ● klinisch sicher, ■ operiert, ⊙ klinisch verdächtig, ○ unverdächtig

z. B. auch auf rheumatischer Grundlage entstehen kann (Jacobi und Mitarbeiter; vgl. auch Bock und Mitarbeiter).

In Abb. 9 sind die II. Oscillometrischen Quotienten aus 33 Untersuchungen der Tabelle 6, in denen gleichzeitig auch die synchrone oscillographische Blutdruckmessung ausgeführt wurde, der jeweiligen systolischen Blutdruckdifferenz Arm-Bein gegenübergestellt. Außerdem sind für beide Meßwerte die ermittelten Grenzen des Normalbereiches für 90% bzw. 99% der Fälle eingetragen. Dieses Vorgehen führt zu einer sehr klaren Abgrenzung pathologischer Fälle und läßt auch die Möglichkeit einer Beurteilung von Grenzfällen recht gut in Erscheinung treten. Als praktische Richtlinie kann dem Diagramm der Abb. 9 entnommen werden, daß die Diagnose einer Aortenisthmusstenose oscillographisch mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann, wenn der II. Oscillometrische Quotient über 2,40 liegt und die systolische Blutdruckdifferenz Arm-Bein größer als + 10 mm Hg ist. Quotientwerte über 2,0 und Blutdruckdifferenzen über ± 0 mm Hg sollten bei der Möglichkeit intra-

individueller Spontanschwankungen des oscillographischen Befundes (vgl. Hildebrandt u. Hanke; Hanke u. Hildebrandt) zu weiteren Kontrollen Veranlassung geben.

Bei den in Abb. 9 dargestellten Ergebnissen besteht zwar eine deutliche Korrelation zwischen dem II. Oscillometrischen Quotienten und der Blutdruckdifferenz Arm-Bein, doch ist diese Beziehung nicht so eng, daß etwa im Einzelfall aus der Höhe des Quotienten auf die vorliegende Blutdruckdifferenz geschlossen werden könnte. Vor allem kommen im Bereich sehr hoher Blutdruckdifferenzen auffällig gering erhöhte Quotientwerte vor, während ein umgekehrtes Verhalten nicht zu beobachten war. Eine strenge Beziehung zwischen beiden Meßgrößen ist schon deshalb nicht zu erwarten, weil bei enger Stenose und gutem Kollateralkreislauf infolge der Windkesselfunktion der Kollateralen die Pulswellenamplitude besonders stark gedämpft werden dürfte; wird hingegen ein gleich großer Strömungswiderstand durch eine zwar geringere Stenosierung der Aorta jedoch ohne wesentlichen Kollateralkreislauf gebildet, so wäre bei gleichen Druckdifferenzen keine so große Dämpfung der Oscillationen in der unteren Körperhälfte zu erwarten. Hinzu kommt, daß der Hochdruck oberhalb der Stenose, der mit zunehmendem Alter eine geringere postoperative Rückbildungstendenz zeigt (Bär u. van Niewenhuizen; Frey u. Kuetgens; Lorbeck), nicht ausschließlich einen Widerstandshochdruck darstellen muß (vgl. Niedner u. Kaatz; Hull; Goldblatt und Mitarbeiter; Culbertson und Mitarbeiter; Werkö und Mitarbeiter).

So erscheint es möglich, daß die Größe des II. Oscillometrischen Quotienten eine engere Beziehung zum Grad der Aortenstenosierung besitzt als die Druckdifferenz Arm-Bein, die nach den Befunden von Zenker und Mitarbeiter keine lineare Proportion zur postoperativ ausgemessenen Lumenweite der Stenose aufweist (vgl. Weissbach). Vor allem wurden bei hohen Druckdifferenzen auch weite Stenosen gefunden, was unserer Annahme entsprechen würde. Die Angabe von Schlitter, auch der oscillographische Befund lasse keinen exakten Schluß auf den Grad der Stenosierung zu, beruht auf einer absoluten Wertung der Oscillationsgrößen und müßte entsprechend überprüft werden.

Bemerkenswert ist allerdings in diesem Zusammenhang der oscillographische Befund im Falle der Unters.-Nr. 17a und b (vgl. Tabelle 6), der beide Male neben erheblichem Überwiegen der Blutdruckwerte an den Armen einen deutlich pathologischen II. Oscillometrischen Quotienten ergab, obwohl bei einer Thorakotomie wegen Geringfügigkeit des Operationsbefundes von einer Resektion der Aortenisthmusstenose Abstand genommen wurde (vgl. S. 113). Da jedoch der Eingriff bereits vor unserer

ersten oscillographischen Untersuchung erfolgte, kann nicht ausgeschlossen werden, daß die hämodynamische Wirksamkeit der Stenose postoperativ zugenommen hat. Auffälligerweise betrug die auskultatorisch gemessene systolische Druckdifferenz Arm-Bein schon präoperativ + 50 mm Hg, obwohl intraoperativ der Druckgradient mit 10 mm Hg bestimmt wurde.

In jedem Falle erscheint es wichtig, bei der Fahndung nach Blutverteilungsstörungen die oscillographische Untersuchung mit einer Bestimmung der Blutdruckdifferenz Arm-Bein durch synchrone graphische Druckmessung zu verbinden.

### *C. Der oscillographische Befund nach Arbeitsbelastung bei Aortenisthmusstenose*

Beim Gefäßgesunden findet sich nach Arbeitsbelastung in der Regel sofort oder spätestens nach Ablauf einer Minute eine Zunahme der Oscillometrischen Indices im Bereich der belasteten Extremität (sog. positive Reaktion), während die Oscillationsgröße bei organischen Gefäßerkrankungen nicht gesteigert oder erniedrigt wird und erst nach längerer Zeit den Ruhewert wieder erreicht oder überschreitet (sog. negative Reaktion) (Lit. s. bei A. u. G. Hildebrandt). Wegen der Abhängigkeit der absoluten Oscillationsgröße von der zentralen Kreislaufleistung, die durch Arbeitsbelastung verändert wird, haben Hanke u. Hildebrandt vorgeschlagen, den II. Oscillometrischen Quotienten auch zur Beurteilung des Arbeitsoscillogramms heranzuziehen. Bei insgesamt 136 Arbeitsoscillogrammen mit gleicher Methode, die in der Balneologischen Forschungsstelle Bad Orb von Erwachsenen mit pathologisch gesteigerten Ruhewerten des II. Oscillometrischen Quotienten infolge peripherer Gefäßschäden gewonnen wurden, fand sich unmittelbar nach Arbeitsende bzw. Arbeitsabbruch in 93 Fällen (68,4%) ein Anstieg des Quotienten. Da die Arbeitsoscillographie im allgemeinen zur Verdeutlichung latenter Gefäßschäden herangezogen wird, erhofften wir zunächst ebenfalls, gerade die weniger ausgeprägten Grenzfälle von Aortenisthmusstenose mit dieser Methode besser beurteilen zu können (vgl. Rotzler).

Um so auffälliger war daher unsere Erfahrung, daß die überwiegende Zahl der Kinder mit Aortenisthmusstenose (Gruppe I der Tabelle 6) bei pathologisch erhöhtem Ruhewert des II. Oscillometrischen Quotienten nach Arbeitsbelastung nicht mit einer Steigerung sondern mit einer Verminderung des Quotientwertes reagierte. Und zwar fanden wir bei insgesamt 18 Untersuchungen in Gruppe I 14mal einen Abfall (77,8%) und nur 4mal einen Anstieg, wobei diese Anstiege im Durchschnitt von einem geringeren Ausmaß waren als die Abfälle.

In gleichem Sinne fiel auf, daß bei den 18 Untersuchungen nur 3 Probanden nicht die volle Arbeitszeit von 10 min durchhielten und dann auch den vorzeitigen Arbeitsabbruch nicht einmal mit Beschwerden im Sinne lokaler Durchblutungsnot begründeten, während bei weiteren 20 Belastungsuntersuchungen an Kindern der Gruppen II, III und IV (vgl. Tabelle 6) in 10 Fällen die Arbeit vorzeitig beendet wurde, was 6mal mit Schmerzen in den Unterschenkeln begründet wurde. Bei der Aortenisthmusstenose im Wachstumsalter scheint demnach eine Besserung des oscillographischen Befundes nach Arbeitsbelastung (positive Reaktion) ein recht charakteristischer Befund zu sein. Als Ursache wäre an die Möglichkeit zu denken, daß die meist sehr erheblichen Blutdrucksteigerungen oberhalb der Stenose, wie sie schon durch geringe Anstrengung in diesen Fällen ausgelöst werden (Frey u. Kuetgens; Lorbeck), zu einer stärkeren druckpassiven Erweiterung der Kollateralbahn führen.

Es liegen allerdings bisher noch keine hinreichend systematischen Untersuchungen darüber vor, ob der Gesunde im Wachstumsalter auch ebenso regelmäßig mit einer positiven Reaktion im Arbeitsoscillogramm antwortet wie der Erwachsene. Bei unseren 20 Untersuchungen mit Arbeitsbelastung in den Gruppen II, III und IV sahen wir in 10 Fällen eine Zunahme des II. Oscillometrischen Quotienten, davon 4mal nach vorzeitigem Arbeitsabbruch.

*D. Zur oscillographischen Längsschnittbeurteilung der Aortenisthmusstenose*

Unsere Ergebnisse zeigen, daß der oscillographische Befund bei sachgemäßer Auswertung und Kenntnis der physiologischen Variationsbreite eine recht sichere und weitgehend quantitativ bestimmte Abgrenzung pathologischer Fälle ermöglicht. Bei sorgfältiger Untersuchungstechnik ist insbesondere der II. Oscillometrische Quotient gut reproduzierbar (Hildebrandt u. Hanke; Hanke u. Hildebrandt). Es erscheint daher möglich, neben einer systematischen Fahndung nach der Aortenisthmusstenose in oscillographischen Reihenuntersuchungen auch bereits diagnostizierte Fälle in der Entwicklung ihrer hämodynamischen Verhältnisse durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen zu verfolgen, bis das günstigste Operationsalter erreicht ist. Dies ist vor allem deshalb empfehlenswert, weil die oscillographische Pulswellen- und Blutdruckmessung keinen unangenehmen Eingriff bedeutet und auch im Kindesalter beliebig oft wiederholt werden kann, so daß belastendere Maßnahmen gegebenenfalls vermieden werden können.

Beim Vergleich der Befunde von 6 Kindern, die wir bei Kurwiederholungen im Laufe der Jahre mehrfach untersuchen konnten, fiel z. B. auf, daß bei 4 Fällen, die bis zum 11. Lebensjahr kontrolliert wurden

(Unters.-Nr. 13, 14, 15, 17), der II. Oscillometrische Quotient eine fallende Tendenz zeigte, während die Quotientwerte bei den beiden anderen Kindern, die erst im 11. Lebensjahr zur ersten Untersuchung kamen (Unters.-Nr. 12, 16; vgl. Tabelle 6), im weiteren Verlauf eine ansteigende Tendenz besaßen. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, daß die Ausbildung des Kollateralkreislaufes vor der Pubertät ihren Höhepunkt erreicht (vgl. Frey u. Kuetgens) und in der weiteren Entwicklung nicht mehr Schritt hält. Hierüber sind aber noch weitere Untersuchungen erforderlich.

Daß schließlich der oscillographische Befund auch bei der Erfolgsbeurteilung des operativen Eingriffes und der Verfolgung des oft protrahierten Verlaufes der hämodynamischen Normalisierung von großer praktischer Bedeutung ist, wird von zahlreichen Untersuchern übereinstimmend berichtet (Graser und Mitarbeiter; Koppermann; Linder; Rotzler; Zenker und Mitarbeiter). Auch hierbei wird die Quantifizierung der Befunde durch die relative Auswertung der Oscillationsgrößen wesentliche Vorteile bringen können.

## Zusammenfassung

Durch Pulswellenregistrierung von Oberarmen und Unterschenkeln mit dem Oscillographen nach Gesenius u. Keller an 247 Kindern im Alter von 3—16 Jahren wird die normale Variationsbreite des oscillographischen Befundes im Wachstumsalter ermittelt. Während die Oscillometrischen Indices eine starke Zunahme mit dem Alter sowie Geschlechtsunterschiede zeigen, sind die I. und II. Oscillometrischen Quotienten, die das Verhältnis der maximalen Oscillationsgrößen im Seitenvergleich bzw. von Oberarmen und Unterschenkeln angeben, von Alter und Geschlecht weitgehend unabhängig, so daß bei statistischer Behandlung allgemein gültige Grenzen des Normalbereiches angegeben werden können, die etwas enger sind, als sie für Erwachsene gefunden wurden. — Durch synchrone oscillographische Blutdruckmessung an weiteren 50 Kindern im Alter von 9—15 Jahren wird die normale Variationsbreite der systolischen Blutdruckdifferenz Arm-Bein ermittelt.

Den gefundenen Normalbereichen werden die Befunde von weiteren 50 Untersuchungen an Kindern mit klinisch sicheren oder Verdachtszeichen einer Aortenisthmusstenose oder im Zustand nach Resektion einer solchen gegenübergestellt. Der oscillographische Befund führt durch erhöhte Werte des II. Oscillometrischen Quotienten sowie durch die abnorme Blutdruckdifferenz Arm-Bein zu einer sicheren und weitgehend quantitativ bestimmbaren Abgrenzung der Aortenisthmusstenose, wobei auch Grenzfälle gut beurteilt werden können. Störungen des I. Oscillo-

metrischen Quotienten der Oberarme können auf eine Einbeziehung der Art. subclavia sin. in die Isthmusstenose bzw. auf isolierte Stenosen der Aortenbogenabgänge hinweisen.

Im Oscillogramm nach Arbeitsbelastung zeigen Aortenisthmusstenosen im Wachstumsalter in hohem Prozentsatz der Fälle eine sog. positive Reaktion.

Auf die Möglichkeiten und Vorteile einer oscillographischen Längsschnittbeobachtung bei Aortenisthmusstenosen wird hingewiesen.

## Literatur


Abbot, M. E.: Amer. Heart J. **3**, 574 (1928).
Anschütz, F.: Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 344 (1954).
— u. E. Burkert: Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 335 (1954).
Bär, C. G.: Med. Klin. **52**, 87 (1957).
— u. C. L. C. van Niewenhuizen: Z. Kreisl.-Forsch. **44**, 791 (1955).
Bock, H. E., P. Gruner u. G. Seybold: Z. ges. inn. Med. **6**, 30 (1951).
— u. H. Zipp: Ärztl. Wschr. **10**, 593 (1955).
Chaez, W. H.: New Engl. J. med. **216**, 339 (1937).
Culbertson, J. W., J. W. Ekstein, W. M. Kirkendall and G. N. Bedell: J. clin. Invest. **36**, 1537 (1957).
Derra, E., O. Bayer u. F. Loogen: Dtsch. med. Wschr. **81**, 1 (1956).
Dortenmann, S.: Medizinische **7**, 682 (1953).
Eldahl, A.: Arbeitsphysiologie **7**, 437 (1934).
Frey, E. K., u. G. Kuetgens: Münch. med. Wschr. **97**, 970 (1955).
Gehrke, R., u. D. Schulz-Fincke: Dtsch. Arch. klin. Med. **201**, 74 (1954).
Gesenius, H.: Dtsch. med. Wschr. **74**, 1 (1949).
Goldblatt, H., I. R. Kahn and R. F. Hantzal: J. exp. Med. **69**, 649 (1939).
Graser, V., P. Gruner u. H. Nieth: Medizinische **5**, 974 (1951).
Gross, D.: 2. Internat. Angiol. Kongress. Fribourg 1955.
— u. M. Riedel: Dtsch. Arch. klin. Med. **200**, 497 (1953).
Hanke, O., u. G. Hildebrandt: Z. Kreisl.-Forsch. **44**, 404 (1955).
Heimendinger, J.: Schweiz. med. Wschr. **88**, Nr. 32/33 (1958).
Hildebrandt, G., u. O. Hanke: Z. Kreisl.-Forsch. **44**, 89 (1955).
— — Arch. physi. Ther. (Lpz.) **7**, 150 (1955).
Hildebrandt, A., u. G. Hildebrandt: Oszillographische Praxis. Bosch & Speidel, Jungingen/Hohenz. **1958**.
Hull, E.: Amer. Heart J. **35**, 980 (1948).
Jacobi, J., M. Loeweneck u. F. Northoff: Dtsch. med. Wschr. **77**, 193 (1952).
Klaus, D.: Z. ges. inn. Med. **8**, 570 (1953).
Koppermann, E.: Ärztl. Forsch. **11**, 283 (1957).
Linder, F.: Münch. med. Wschr. **98**, 1188 (1956).
Löhle, F.: Zbl. Chir. **76**, 1232 (1951).
Lorbek, W.: Wien. med. Wschr. **109**, 145 (1959).
— u. P. Weil: Wien. med. Wschr. **106**, 696 (1956).

Meredith, H. V.: In Mitchell-Nelson: Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W. B. Faunders Comp. 1950.
Michel, D., u. O. Hartleb: Ärztl. Wschr. **9**, 745 (1954).
Niedner, F. F., u. H. Kaatz: Medizinische **11**, 511 (1957).
Ratschow, M.: Dtsch. med. Wschr. **79**, 1232 (1954).
— Die peripheren Durchblutungsstörungen. Dresden-Leipzig: Steinkopff 1953.
Rotzler, A.: Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 110 (1954).
Schlitter, J.: Zit. bei R. Zenker und Mitarbeitern.
Schostok, P.: Anaesthesist **2**, 198 (1953).
Weissbach, G.: Z. ges. inn. Med. **14**, 1115 (1959).
Werkö, L., J. Ek, H. Bucht u. J. Karnell: Scand. J. clin. Lab. Invest. **8**, 193 (1956).
Whitz, P. D.: Heart Disease. New York: Macmillan 1947.
Zenker, R., J. G. Schlitter, P. Schölmerich, G. Heberer, B. Schlegel u. E. Stein: Med. Klin. **53**, 531 u. 559 (1958).

Privatdozent Dr. G. Hildebrandt, Marburg a. d. Lahn, Deutschhausstraße 2, Physiologisches Institut der Universität

**Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696** (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
**„Klaus-Andreas-Heim"**
(17 b) Uhlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. StAnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

**Die physiologische Entwicklung des Kindes**

**Vorlesungen über funktionelle Pädologie**
**Lectures on functional Paedology**

Herausgegeben von Professor Dr. FRIEDRICH LINNEWEH,
Direktor der Universitäts-Kinderklinik, Marburg a. d. Lahn

Mit 236 Abbildungen. VII, 471 Seiten Gr.-8°. 1959. Ganzleinen DM 98,—
(14 Beiträge in englischer, 39 Beiträge in deutscher Sprache)

AUS DEN BESPRECHUNGEN

„Das vorliegende Werk ist das Ergebnis eines Symposions, das einer glücklichen Idee des Herausgebers, F. LINNEWEH, zu verdanken ist. — Tatsächlich ist über den altersabhängigen Funktionswandel bisher nicht zusammenhängend berichtet worden, obwohl gerade diese Frage sowohl für den praktisch wie den wissenschaftlich tätigen Kinderarzt außerordentlich wichtig ist. — Das Buch ist in einen allgemeinen und einen speziellen Teil gegliedert. Im allgemeinen Teil analysiert LINNEWEH die Faktoren des postnatalen Funktionswandels, während KOEHLER über die funktionelle Entwicklung im Lichte der Verhaltensforschung berichtet. — SCHÄFER untersucht den Anteil der Stressreaktion am Funktionswandel der ersten Lebenszeit, und STAVE diskutiert die Bedeutung des perinatalen Sauerstoffmangels. — Im speziellen Teil werden die einzelnen Funktionen des Organismus von insgesamt 49 Mitarbeitern des In- und Auslandes eingehend diskutiert. Auf diese Weise ist es gelungen, eine sehr sorgfältige und bis ins einzelne gehende Darstellung der außerordentlich mannigfaltigen Beobachtungen auf diesem Gebiet zu erreichen. Man kann den Herausgeber zu diesem Werk nur beglückwünschen."

*Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde*

**SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG**

Meredith, H. V.: In Mitchell-Nelson: Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W. B. Faunders Comp. 1950.

Michel, D., u. O. Hartleb: Ärztl. Wschr. **9**, 745 (1954).

Niedner, F. F., u. H. Kaatz: Medizinische **11**, 511 (1957).

Ratschow, M.: Dtsch. med. Wschr. **79**, 1232 (1954).

— Die peripheren Durchblutungsstörungen. Dresden-Leipzig: Steinkopff 1953.

Rotzler, A.: Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 110 (1954).

Schlitter, J.: Zit. bei R. Zenker und Mitarbeitern.

Schostok, P.: Anaesthesist **2**, 198 (1953).

Weissbach, G.: Z. ges. inn. Med. **14**, 1115 (1959).

Werkö, L., J. Ek, H. Bucht u. J. Karnell: Scand. J. clin. Lab. Invest. **8**, 193 (1956).

White, P. D.: Heart Disease. New York: Macmillan 1947.

Zenker, R., J. G. Schlitter, P. Schölmerich, G. Heberer, B. Schlegel u. E. Stein: Med. Klin. **53**, 531 u. 559 (1958).

Privatdozent Dr. G. Hildebrandt, Marburg a. d. Lahn, Deutschhausstraße 2, Physiologisches Institut der Universität

**Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696** (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
**„Klaus-Andreas-Heim"**
(17 b) Uhlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. Ständ. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

# Die physiologische Entwicklung des Kindes

## Vorlesungen über funktionelle Pädologie
## Lectures on functional Paedology

Herausgegeben von Professor Dr. FRIEDRICH LINNEWEH,
Direktor der Universitäts-Kinderklinik, Marburg a. d. Lahn

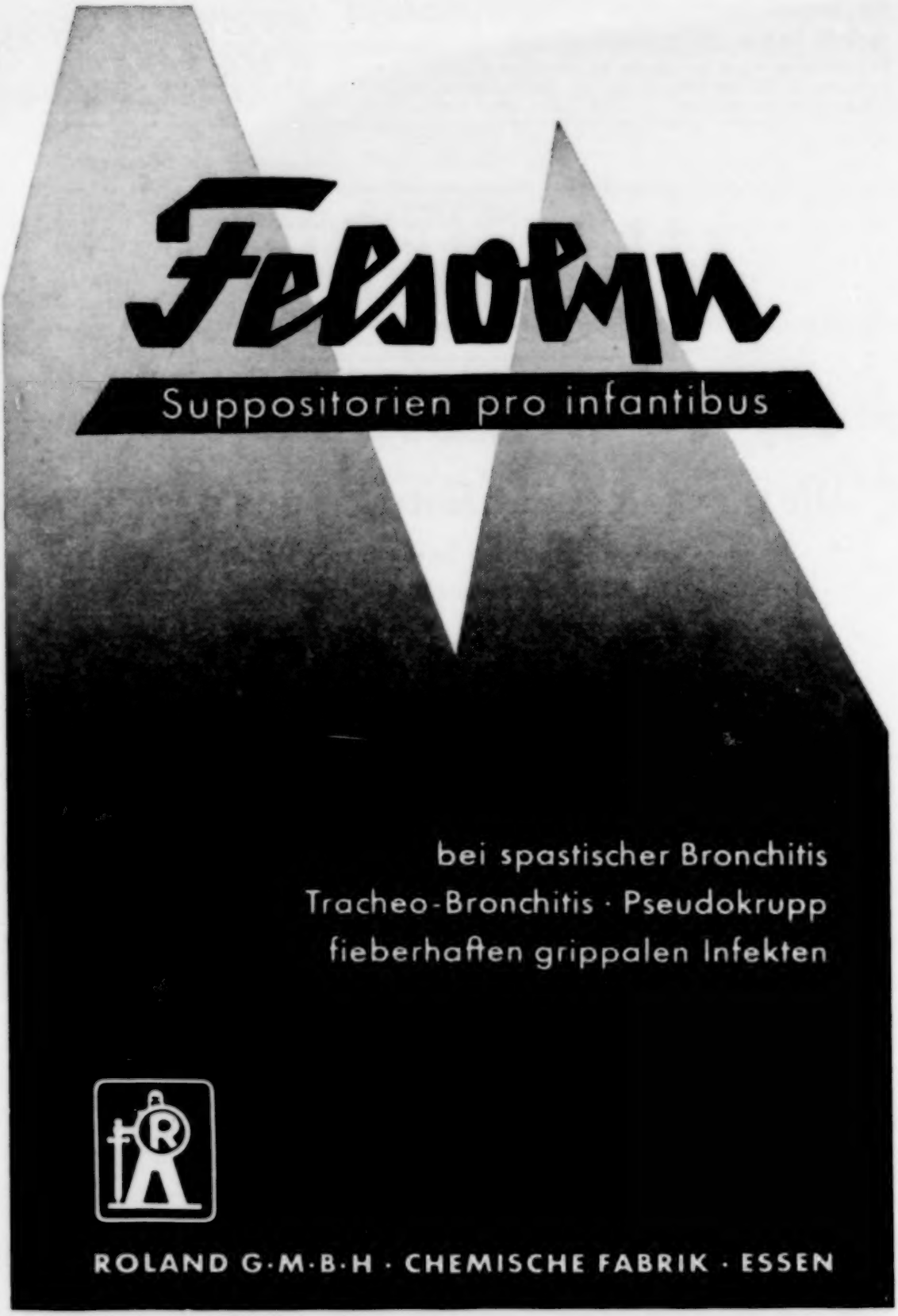
Mit 236 Abbildungen. VII, 471 Seiten Gr.-8°. 1959. Ganzleinen DM 98,—
(14 Beiträge in englischer, 39 Beiträge in deutscher Sprache)

AUS DEN BESPRECHUNGEN

„Das vorliegende Werk ist das Ergebnis eines Symposions, das einer glücklichen Idee des Herausgebers, F. LINNEWEH, zu verdanken ist. — Tatsächlich ist über den altersabhängigen Funktionswandel bisher nicht zusammenhängend berichtet worden, obwohl gerade diese Frage sowohl für den praktisch wie den wissenschaftlich tätigen Kinderarzt außerordentlich wichtig ist. — Das Buch ist in einen allgemeinen und einen speziellen Teil gegliedert. Im allgemeinen Teil analysiert LINNEWEH die Faktoren des postnatalen Funktionswandels, während KOEHLER über die funktionelle Entwicklung im Lichte der Verhaltensforschung berichtet. — SCHÄFER untersucht den Anteil der Stressreaktion am Funktionswandel der ersten Lebenszeit, und STAVE diskutiert die Bedeutung des perinatalen Sauerstoffmangels. — Im speziellen Teil werden die einzelnen Funktionen des Organismus von insgesamt 49 Mitarbeitern des In- und Auslandes eingehend diskutiert. Auf diese Weise ist es gelungen, eine sehr sorgfältige und bis ins einzelne gehende Darstellung der außerordentlich mannigfaltigen Beobachtungen auf diesem Gebiet zu erreichen. Man kann den Herausgeber zu diesem Werk nur beglückwünschen."

*Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde*

**SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG**




Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany